Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

Vergleich von biologischen Prüfungsmethoden für die Hautverträglichkeit von Riechstoffen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Horst de Marées
aus Zwickau/Sachsen

1964

7688

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

Vergleich von biologischen Prüfungsmethoden für die Hautverträglichkeit von Riechstoffen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Horst de Marées
aus Zwickau/Sachsen

1964

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Professor Dr. med. Dr. med. dent. E. Fröhlich

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. C. Friederich
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Schneider

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

A) Ausführungen zur Kosmetik vergangener Jahrhunderte und zur heutigen Verbreitung der Duftstoffe mit den sich daraus ergebenden pathologischen Hautveränderungen

B) Methodik und Resultate der intracutanen Testung von 29 Riechstoffkomplexen am Tier+

I. Test A
   a) Methodik
   b) Resultate
II. Test B
   a) Methodik
   b) Resultate

C) Methodik und Ergebnisse der Untersuchung von Riechstoffkomplexen im Epikutantest am Menschen

I. Fragestellung
II. Test A (Erste Exposition von 30 aromatischen Mixturen unbekannter Zusammensetzung an 100 Personen)
   a) Methodik
   b) Ergebnisse mit Tabellen
   c) Zusammenfassung und Schlußfolgerungen
III. Test B1 und B2 (B1 = erste Exposition von 34 aromatischen Mixturen und Einzelkomponenten unbekannter Zusammensetzung und B2 = anschließender Sensibilisierungstest mit denselben Mixturen an 100 Personen)
   a) Methodik
   b) Ergebnisse mit Tabellen
   c) Schlußfolgerung

D) Zusammenfassung

E) Literaturverzeichnis

+ Veröffentlichung der tierexperimentellen Ergebnisse mit freundlicher Genehmigung des "Rijks Instituut voor de Volksgezondheid" Utrecht/Niederlande

A) Ausführungen zur Kosmetik vergangener Jahrhunderte und zur heutigen Verbreitung der Duftstoffe mit den sich daraus ergebenden pathologischen Hautveränderungen

Die Reaktion der menschlichen Umwelt auf eine sichtbare, oft entstellende dermatologische Erkrankung ist von jeher - verglichen mit den Erkrankungen anderer Organe - eine besondere gewesen. Die Antwort der Mitmenschen vom Mitleid bis zur Abscheu oder gar Spott trifft wohl nur noch die Träger orthopädischer Veränderungen in diesem Maße. Es erscheint leichter, daraus die Jahrtausende zurückliegenden Anwendungen von Vorstufen unserer heutigen Kosmetika und Seifenpräparate (Schneider) herzuleiten als die Gründe für diese extremen Reaktionen aufzudecken. Naheliegend ist die Erklärung, die Haut als Mittel des zwischenmenschlichen Kontaktes neben den Sinnesorganen und der Sprache zu betrachten und Störungen der gesellschaftlichen Beziehungen von ihren pathologischen Veränderungen abzuleiten. Unter diesem Aspekt hat die Kosmetik auch ihre zwingende medizinische Daseinsberechtigung.

Das Gros der Anwendungen der Kosmetika dürfte aber dem uralten Wunsch des Menschen - besonders der Frau - entspringen, den Superlativ der Schönheit im Vergleich mit gleichgeschlechtlichen Individuen für sich zu beanspruchen. Dem jeweiligen Modeideal entsprechend entsteht ein Auf und Ab in der Anwendung der einzelnen Kosmetika; gleichbleibend ist nur der erhebliche Gesamtverbrauch derselben. -

Wenn man bei Chevalier d'Elbee liest, daß ein Rougehändler im 18. Jahrhundert aus der Pariser Rue Saint Honoré für einen Schauspieler und drei Schauspielerinnen jährlich 252 Töpfe - den Topf zu 6 Francs - Rouge lieferte (Friederich), so erscheint die Parfümwelle der letzten Jahre mit einer Verdoppelung des Produktionsvolumens von 1957-58 (Friederich, Höring, Korting) als konsequente Fortsetzung und Bestätigung. -

Aber auch vor 200 Jahren hat es nicht an kritischen Stimmen gefehlt, die gegen die Anwendung von Kosmetika - besonders aus Gründen der Verschönerung - Stellung nahmen. So liest man in einem Traktat des Dr. Christian Tobias Ephraim Reinhards, betitelt "Satyrische Abhandlung von den Krankheiten der Frauenspersonen, welche sie sich durch ihren Putz und Anzug zuziehen" (erschienen 1757 - zitiert bei Friederich).

"Es ist, bei meiner Ehre, ein mehr als strafbarer Fehler, welcher sich einzig auf die Menschheit gründet, daß man niemals mit denjenigen Leibesgaben vergnügt zu sein pflegt, welche uns doch die Weisheit der gütigen Natur

beschieden hat. So geht es auf der Welt! alte Weiber wollen nicht alt, junge Schöne nicht jung heißen.
Außer den Runzeln bekommen sie eine gelbe, garstige und grobe Haut, so daß sie zu einem wahren Scheusal der Männer und zu einem wirksamen Gegenmittel wider das aufsteigende Fleisch werden. Es werden auch die Schweißlöcher der Haut des Angesichts von dieser roten Schminke zugeklebt und verstopft, folglich wird die so heilsame Ausdünstung verhindert werden müssen, und also werden alle diejenigen Umstände entspringen, welche von der unmerklichen Ausdämpfung des Angesichts natürlicherweise zu entstehen pflegen."

Johann Peter Frank (1745-1821), Verfasser des "Systems einer vollständigen medicinischen Polizey", schreibt im III. Band: "Die Erfahrung hat lange die Stimme der Aerzte, welche die Bemalung des Angesichtes, der Brust, und wohl gar auch des Vorderarmes, folglich eines ansehnlichen Theils des weiblichen Körpers, für sehr ungesund angaben, gerechtfertigt. Die Ausdünstungsgefäße der Haut, werden nemlich, durch dergleichen Überzug, verstopfet, und die gewöhnlichen Farben aus Zinnober und verschiedenen Bleikalchen bestehen: so ist ganz natürlich, daß die, widernatürlich zusammengeschrumpfte Haut sich in Zeiten in Falten legen, die zurückgehaltenen Ausdünstungen eine Schärfe annehmen und verschiedene Reize auf die Nerven des Hauptes und besonders der Augen machen."

Bereits nach 2 Jahren hatte der gelehrige Schüler Franks - Joseph II. - in 2 Verordnungen von 1785 und 1787 die Konzessionserteilung zur Herstellung von Schminke von einer Unschädlichkeitsprüfung der entsprechenden Kompositionen durch staatliche Stellen abhängig gemacht und in der zweiten Verordnung teils sogar verboten oder mit hohen Steuern belegt (Friederich).

In der Zeit nach dem letzten Weltkriege ist es mit zunehmender wirtschaftlicher Sanierung zu einem starken Anstieg im Kosmetikaverbrauch breitester Volksschichten gekommen. Erstaunlicherweise blieb die zu erwartende Zunahme der Unverträglichkeitsreaktionen aus. Sie nehmen am Tübinger Krankengut bei den Duft- und Toilettenwassern unverändert den zweiten Platz hinter den Haardekorativa und -präparativa ein (Appy, zitiert bei Friederich). Dem gegenüber stehen die Mitteilungen Tzancks, der am Pariser Krankengut eine Zunahme der Parfümdermatitiden beobachtet.
Am Finseninstitut in Kopenhagen testete N. Hjörth von 1954-58 an 7500 Patienten mit Routinepflastertests den in der Parfümindustrie und Pharmazie gehäuft Anwendung findenden Perubalsam und fand zwischen 3,74 % und 2,5 % positive Reaktionen. Gering höhere Werte werden in der vorliegenden Arbeit beschrieben.

Bei den beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen handelt es sich nach Friederich

1. um den toxischen Typ, unter den passive Schädigungen des Hautorgans bedingt durch Konzentration und Einwirkungsdauer der Irritationssubstanz - bei allen Menschen auslösbar - verstanden werden und
2. um den Typ des Kontaktekzems (Schneider) und dessen Sonderform - der Berlockdermatitis.
   Nach Schneider versteht man unter der Kontaktdermatitis ein Krankheitsbild, das im engen örtlichen und zeitlichen Zusammenhang mit dem Kontaktereignis steht, das also mehr oder weniger akut, kongruent mit der Kontaktwirkung ist und im Gegensatz zu obligaten Hautschäden nur bei spezifisch sensibilisierten Individuen entsteht. Das klinische Bild entspricht weitgehend - bezüglich der Einzeleffloreszenzen - dem des akuten Eczema vulgare; hinzukommt die Kongruenz mit dem Kontaktereignis.

Als diagnostische Hilfsmittel werden die nach Friedmann (zitiert bei Schneider) in 76 % der allergischen Kontaktekzeme Aufklärung bringenden Epikutantests mit der vermutlichen Irritationssubstanz empfohlen.

Histologisch findet man bei der akuten Kontaktdermatitis eine von basal nach cranial ansteigende lymphocytäre Spongiose in der Basalschicht, die zu ihrer vollen Ausbildung meist 36-48 Stunden benötigt. Die Rückentwicklungsdauer wird mit 1-2 Wochen angegeben. Die eingetretene Sensibilisierung kann sich nach Monaten wieder verlieren (Schneider), aber auch oft das ganze Leben anhalten, wobei gleichartige oder chemisch verwandte Kontaktstoffe auslösend wirken können.

Unter Gruppen- und Kreuzsensibilisierung versteht man nach einer bei N. Hjörth wiedergegebenen Definition von Baer (1954):
"Die Erscheinung, bei der die Sensibilisierung durch eine Komponente, das primäre Allergen, erzeugt wird, breitet sich auf eine oder mehrere andere Verbindungen, die sekundären Allergene, aus."

Die Ursache für die Gruppensensibilisierung (Baer 1959) ist die nahe Verwandtschaft des primären und sekundären Allergens oder die in der Haut stattfindende Umwandlung in Verbindung mit identischen oder so nahe verwandten chemischen Gruppen, daß die sensibilisierten Zellen (die vermutlichen Antikörper in oder auf diesen Zellen) nicht zwischen ihnen unterscheiden können. Daher reagieren sie, als ob die Verbindungen identisch wären (z.B. die bei Schneider zitierte Paragruppenallergie zwischen Sulfonamiden und Lokalanaesthetika).

Die nach der klassischen Allergielehre von Pirquet und Richet zu fordernde Antigen-Antikörper-Reaktion ist bei der Kontaktdermatitis noch nicht exakt nachgewiesen (Schneider). Aber bereits Jadassohn konnte mit Hilfe der epikutanen Hautprüfung (Läppchenprobe) Ekzeme mit bestimmten Noxen nur bei bereits überempfindlich gewordenen, sensibilisierten Personen nachweisen. Somit ist die positive Reaktion bei einem Epikutantest als eine Kontaktdermatitis en miniature anzusprechen.
In der Inkubationszeit - dem Zeitraum bis zur erfolgten Sensibilisierung - wird die Haut gegenüber der materia peccans immer empfindlicher bis zur klinischen Manifestation. Bei der Ausbreitung kommt dem Lymphsystem erhebliche Bedeutung zu.
Die oben schon erwähnte 1916 von E. Freund erstmals beschriebene Berlockdermatitis (F. Rosenthal) nimmt in diesem Rahmen insofern eine Sonderstellung ein, als die eingedrungenen Allergene (Furocumarine) die Haut gegen die Ultraviolettkomponente des Lichtes sensibilisieren und nach kurzem oft fehlenden Erythemstadium zu einer dem Ort der einwirkenden Noxe kongruenten Pigmentierung führen. Ätiologisch stellen die genannten Allergene keineswegs eine Einheit dar. Neuerdings wird die Bedeutung des Lichtes als conditio sine qua non bestritten (Gross und Robinson, Lane und Strauss, Darier zitiert bei Friederich) und eine Entstehung der Berlockdermatitis im Schatten bejaht. Ursächlich sind es wohl komplexe Vorgänge, die neben dem partiell nötigen Lichtfaktor, dem marcerativ-resorptiven Einfluß des Schweißes und der bewegten Luft die furocumarinhaltige Noxe in alkoholischer Lösung erfordern und erst dann zu dem Bild der Berlockdermatitis führen.
Zur weitgehenden Ausschaltung sensibilisierender Substanzen in Kosmetika testet die Industrie ihre Riechstoffkompositionen im Tier- und Humanversuch nach den Richtlinien, die J.H. Draize in dem Kapitel "Dermal Toxicity" - Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics - gibt.

1. Technik der Testung an Meerschweinchen bei weißen männlichen Tieren

Den zwischen 300 und 500 g wiegenden Testtieren werden Rücken und Flanken rasiert. Intracutan injiziert man 0,05 ml einer 0,1 %igen Lösung der Testsubstanz in physiologischer NaCl-Lösung. Bis zu 10 Injektionen werden die Einspritzungen - jetzt mit 0,1 ml - jeden 2. Tag wiederholt. Das Injektionsfeld hat eine Größe von 3 x 4 cm. Der Retest wird nach 14 Tagen in einem Areal caudal des ersten Testfeldes durchgeführt. Dazu erhält das Tier einmalig 0,05 ml einer frisch zubereiteten Lösung. 24 Stunden nach erfolgter Injektion werden Durchmesser, Höhe und Farbe der Reaktionen abgelesen. Verglichen werden die Ergebnisse des Retests mit dem Durchschnitt der positiven Reaktionen der 10 Originalteste. Liegt der Retestwert höher als der erhaltene Durchschnittswert, so ist eine Sensibilisierung der geprüften Substanz anzunehmen.

Eine von dieser Methode in einigen Punkten abweichende Technik der Meerschweinchen-Intracutantestung wird bei den nachfolgenden tierexperimentellen Untersuchungen benutzt. Eine genaue Schilderung derselben erfolgt auf Seite 7.

2. Technik der Epikutantestung am Menschen

Die Meerschweinchen-Intracutantechnik soll der Siebung des Materials dienen, um zu vermeiden, daß der Mensch heftig allergisch wirkenden Substanzen ausgesetzt wird. Die Substanzen, bei denen nur geringe bzw. unzureichende Ergebnisse im Meerschweinchentest erhalten werden, testet man am Menschen als einzig geeignetes Versuchsobjekt zur Erhaltung exakter Resultate. Die Pflasterprobe am Menschen soll möglichst an 200 Personen (100 Männer und 100 Frauen) durchgeführt werden. 0,5 ml des Testmaterials werden mittels Pflaster auf einem Hautareal der Arme oder des Rückens appliziert. Der Fleck ist nach 24 Stunden zu entfernen und die Reaktionen abzulesen. Das Gebiet des Erythems und des Ödems ist zu messen. Die Ödeme sind durch die Erhabenheit der Haut unter Berücksichtigung der Umrisse an der unbehandelten Cutis der Nachbarschaft zu beurteilen. Den Versuchspersonen wird nach 24 Stunden Pause ein zweites Pflaster appliziert. Diese Prozedur ist bis zum 10. Test zu wiederholen. Nach 14 Tagen Pause erfolgt eine einmalige Kontrolltestung, die wie oben beschrieben abgelesen wird. Ein Vergleich der beobachteten Reaktionen während der 10 sensibilisierenden Dosen mit den Reaktionen des folgenden Retests erlaubt eine Schätzung des Empfindlichkeitsgrades der geprüften Substanz.
Im folgenden Teil muß aus noch zu nennenden Gründen eine den Umständen entsprechende Modifikation obiger Vorschrift als Testgrundlage angewandt werden. Testungen an der Haut des Menschen in dieser systematischen Methodik liegen bislang im entsprechenden Schrifttum noch nicht vor. Zudem ist die Durchführung von 10 aufeinanderfolgenden Epikutantesten am gleichen Menschen in der Bundesrepublik Deutschland nach den hier geltenden Gesetzen nicht möglich. -

Aus diesem Grunde hat der Gesetzgeber auch in anderen Fällen (z.B. in der Farbstoffgesetzgebung für die in der Kosmetik üblichen Farben) auf die Durchführung eines diesbezüglichen Tests verzichtet. Richtunggebend für diese Entscheidung war - unserer Information nach - auch die fehlende versicherungsrechtliche Deckung des Prüfers für alle Folgezustände nach im Experiment aufgetretenen kaustischen Effekten und Unverträglichkeitserscheinungen am Hautorgan.
Darüber hinaus ergaben sich bei der Durchführung des jetzigen noch zu schildernden Versuches schon große Schwierigkeiten hinsichtlich der Beschaffung von 200 freiwilligen Versuchspersonen, die auf Grund der in der

Bundesrepublik üblichen Gesetzgebung über sämtliche Folgezustände nach Durchführung des Versuches aufgeklärt werden mußten und darüber hinaus noch zu belehren waren, daß durch die aufgeklebten Pflaster Unverträglichkeitserscheinungen am Hautorgan nicht unmöglich seien. In jedem Falle mußte ein Mißtrauen des Probanden dadurch überwunden werden, daß Epikutanteste, die am Untersucher selbst ausgeführt wurden, vorgewiesen werden konnten. Erst dann entschlossen sich die freiwilligen Versuchspersonen, sich dem Versuch anzuschließen.
Weitere Schwierigkeiten lagen darin, daß die Epikutanteste nicht im Einklang mit dem Heilplan und der Zeitdauer des stationären Aufenthaltes der Kranken, die wegen chirurgischer oder innerer Leiden in klinischer Behandlung im Krankenhaus Horb standen, zu bringen waren; ganz zu schweigen von den laufenden Protesten der nicht im Versuch stehenden Kranken, denen die Durchsetzung der Krankenzimmerluft mit den Gerüchen der Testsubstanzen als Belästigung erschienen. -

---

An dieser Stelle sei vor allem dem Klinikdirektor des Hospitals zu Horb - Chefarzt Dr.med. H. Nagel - für sein verständnisvolles Entgegenkommen, ohne welches die Versuche gescheitert wären, gedankt.

B) Methodik und Resultate der intracutanen Testung von 29 Riechstoffkomplexen am Tier

I. TEST A

a) Methodik

Am RIVG[+] wurden 29 Mixturen von Riechstoffen[++] auf eine mögliche Sensibilisierungsaktivität am Tier untersucht (1). Jede Mixtur enthielt 1-12 im Bericht nicht näher genannte Spezialitäten. Mit 96 %igem Alkohol wurden die Mixturen auf eine Konzentration von 25 % verdünnt; mit Ausnahme der Mixturen "8" und "12" sowie "15", die in einer 2,5 %igen bzw. 10 %igen Konzentration Verwendung fanden.

Als Versuchstiere wurden männliche Meerschweinchen benutzt, denen die jeweils frisch zubereiteten emulgierten Lösungen intracutan an der linken Seite in einem 3 auf 4 cm großen, von Haaren befreiten Hautareal injiziert wurden. Acht weiße so vorbereitete männliche Tiere erhielten auf die genannte Weise 3 x wöchentlich - das erste Mal 0,05 ml, danach 0,1 ml - einer der 29 Emulsionen appliziert. Nach der 10. Injektion erfolgte im Anschluß an eine 14-tägige Pause der Retest: eine Menge von 0,05 ml der jeweils zuvor angewandten Mixtur wurde gerade oberhalb des zuletzt benutzten Hautareals injiziert. Die Ablesung der Hautreaktion erfolgte täglich - solange noch eine sichtbare Reaktion vorhanden war.

Als Reaktionskriterien wurden benutzt:

1. Farbe - blaßrot (rs); mattrot (lrs) -
2. Durchmesser
3. Höhe der Reaktion

Zeitlich parallel zum Retest führte man einen Kontrolltest mit nur einer Testinjektion durch.

b) Resultate

Die Verfasser führten in ihrer Ergebnisbesprechung aus, daß eine Anzahl von Tieren auf verschiedene Mixturen Direktreaktionen zeigten, welche jedoch "kaum rötlich" bis "blaßrot" gefärbt waren; im Durchmesser bis 3 mm und in der Höhe nie über 1 mm betrugen.

Diese Direktreaktionen wurden bei den Mixturen 1,2,3,4,5,6,7,8 und 9 in unregelmäßigen Zeitabschnitten der Behandlungsperiode beobachtet. Häu-

---

[+] "Rijks Instituut voor de Volksgezondheid" Utrecht/Niederlande

[++] zur Verfügung gestellt von der Firma "International Flavors & Fragrances - Polak & Schwarz - van Ameringen - Haebler, I.F.F. - Zaandam (Nederland) N.V.

fungen fanden sich in dieser Gruppe am 3., 5. und 7. Tag. Die anderen Mixturen zeigten diese Reaktionen mehr in der 2. Hälfte der Sensibilisierungsperiode, besonders deutlich bei Nummer 16.
Im Re- und Kontrolltest (unsensibilisierte Tiere) fanden sich in Farbe, Höhe und Durchmesser nicht voneinander abweichende ebenfalls positive Reaktionen.
Es wird dann weiter ausgeführt, daß es durch die in den einzelnen Testgruppen abweichenden Reaktionen unmöglich ist, einen kurzen Überblick zu geben, und es folgt die Ergebnisbesprechung der einzelnen Mixturen.
Für die Häufung der positiven Reaktionen an den verschiedenen Tagen wird die Möglichkeit einer unterschiedlichen Emulsionsqualität in Erwägung gezogen.
In der anschließenden Besprechung der einzelnen Mixturen wird eine Sensibilisierungsaktivität für die Lösung 2, im geringeren Maße für 3 und 7 bejaht, da gehäuft positive Reaktionen im Sensibilisierungstest und im Retest bei keiner oder einer positiven Reaktion im Kontrollversuch auftraten. Alle der mit Mixtur 12 und 4 der mit Mixtur 15 getesteten Tiere reagierten in der 2. Hälfte der Sensibilisierungsperiode positiv. Je 3 positive Resultate im Retest bei fehlenden Reaktionen im Kontrollversuch sprachen auch hier für eine deutliche Sensibilisierungsaktivität, während alle anderen Substanzen negative Resultate ergaben. Nachdem man nochmals auf die sehr schwach positiven Reaktionen, für die das Zeichen +/- = zweifelhaft allgemein Verwendung findet, hingewiesen hat, kündigt man eine neue Untersuchung mit den Substanzen 2, 3, 7, 12 und 15 an.

II. TEST B

a) Methodik

Ebenfalls im RIVG Utrecht wurden die Mixturen mit positiver Reaktion im ersten Versuch erneut geprüft und die Resultate in einem II. Bericht (2) veröffentlicht. Die Mixturen 2, 3, 7, 12, 15 sowie die negativen Substanzen 13 und 21 wurden auf dem gleichen Wege - wie im ersten Experiment beschrieben - zubereitet (emulgiert) und getestet.

b) Ergebnisse

In der Sensibilisierungsperiode reagierte kein Tier positiv, ebenfalls im Retest nicht. Lediglich die Substanz 13 wies im Retest wie im Kontrolltest sämtlich positive Reaktionen auf. Nach einigen Tagen zeigte die Injektionsstelle eine Schorfbildung. Da die injizierte Lösung im Gegensatz zur gelborangen Originallösung rot war, vermutete man eine chemische Umsetzung des in der Mixtur enthaltenen Parakresolesters auf hydrolytischem Wege zu freiem Parakresol. Die Reaktion zwischen Kresol und Fe-Ionen wird für die Hautrötung verantwortlich gemacht. Die Verfasser schließen ihren Bericht: Aus diesen Resultaten geht klar hervor, daß es unmöglich ist, die zweifelhaft positiven Reaktionen, die im ersten Bericht erwähnt werden, zu bestätigen.

C) Methodik und Ergebnisse der Untersuchung von Riechstoffkomplexen im Epikutantest am Menschen[+]

I. FRAGESTELLUNG

Nach den Ergebnissen des oben beschriebenen zweiten Tierexperimentes zeigte keines der geprüften Substanzgemische eine verwertbare positive Reaktion. Dieselben Mixturen, die bereits Gegenstand tierexperimenteller Untersuchungen waren, ließen auf Grund der beschriebenen Ergebnisse Epikutanteste am Menschen vertretbar erscheinen. Die experimentellen Arbeiten wurden im Februar 1962 begonnen und bis zum Oktober des gleichen Jahres unter den folgenden Fragestellungen durchgeführt.

Zu Test A:

- Zeigen hautgesunde Patienten bei der ersten Applikation mit den neuen Riechstoffkompositionen im Epikutantest positive Reaktionen im Sinne einer Kontaktdermatitis?
- Zahl der positiven Reaktionen bei den einzelnen Mixturen sowie Rötungsgrad, Höhe und Ausdehnung der Reaktionen.
- Zahl der positiven Reaktionen bei pflasterempfindlichen Kranken[++]
- Zahl der positiven Reaktionen bei getrennter Betrachtung der männlichen und weiblichen Versuchspersonen.
- Frage nach eventueller Häufung der positiven Resultate in den 3 Altersgruppen:

  1. 1-25 Jahre
  2. 25-50 "
  3. über 50 "

Zu Test B:

- Läßt eine zweite Applikation der zu untersuchenden Mixturen (Sensibilisierungsversuch) eine zahlenmäßig häufigere oder verstärkte positive Reaktion erkennen?
- Das Verhalten der positiven Reaktionen im Applikations- und Sensibilisierungstest bei pflasterempfindlichen Patienten.
- Beteiligen sich die Patienten mit entzündlichen Erkrankungen im verstärk-

---

[+] Die Epikutanteste am Menschen konnten mit der freundlichen Genehmigung und Unterstützung von Herrn Chefarzt Dr.med. Hans Nagel und Herrn Dr.med. J. Nagel an den vorwiegend hautgesunden chirurgischen und internen Patienten des Hospitals "Zum Heiligen Geist" in Horb am Neckar durchgeführt werden.

[++] Zur Anwendung kamen die Testpflaster der Firma Lohmann KG -Fahr/ Rhein, die unter der wortgeschützten Bezeichnung Porotest im Handel sind.

ten Maße an den positiven Reaktionen und an einer eventuellen Sensibilisierung?

- Getrennte Betrachtung der Ergebnisse bei den männlichen und weiblichen Versuchspersonen sowie Aufschlüsselung nach den oben aufgeführten Altersgruppen.

II. TEST A (Erste Exposition von 30 aromatischen Mixturen unbekannter Zusammensetzung an 100 Personen)

a) Methodik

Die Testmischungen unbekannter Zusammensetzung in 25 %iger alkoholischer Lösung enthielten 1-12 Einzelsubstanzen. Eine Neuzubereitung der Mischungen vor dem jeweiligen Auftragen mußte aus technischen Gründen unterbleiben. Jedoch wurden die Mixturen in verschlossenen Flaschen bei konstanter Temperatur von +4 - 8° Celsius aufbewahrt und erst kurz vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht und zur gleichmäßigen Verteilung der enthaltenen Komponenten ausreichend geschüttelt. Zur Fixierung der Testlösung wurden Porotestpflaster verwendet. Mit Spezialpipetten trug man von jedem Testgemisch 0,02 ml auf die Testpflaster auf; anschließend wurden dieselben auf die nicht präparierte Haut des Paravertebralgebietes - jeweils 15 Pflaster links und rechts der Processus spinales vertebrae - aufgeklebt. In Ausnahmefällen (frischoperierte Patienten) mußte die Oberschenkelaußenseite benutzt werden. Nach 24 Stunden entfernte man die Teststreifen. 30 Minuten später erfolgte die erste Ablesung. Die 2. Ablesung wurde nach 48 Stunden vorgenommen. Der getestete Personenkreis bestand aus 100 überwiegend hautgesunden Patienten der chirurgischen und internen Abteilung des Hospitals "Zum Heiligen Geist", Horb am Neckar.

Die Bewertung richtete sich nach folgenden Gesichtspunkten:

+ = deutliche Rötung ohne Höhendifferenz zum umliegenden Gewebe; Reaktionsdurchmesser kleiner oder gleich dem Plättchendurchmesser von ca 2 cm.

++ = deutliche Rötung mit Höhendifferenz zu den umgebenden Hautpartien (intradermales Ödem); noch keine Vergrößerung des Reaktionsdurchmessers im Vergleich zum Plättchendurchmesser.

+++ = deutliche, oft düsterrote Reaktion mit ausgeprägter Höhendifferenz und kleinvesiculären Effloreszenzen; Reaktionsdurchmesser meist größer als Plättchendurchmesser.

++++ = kaustische Reaktion (nicht beobachtet).

Weitere Beachtung fanden die an der Aussparung der Testplättchen erkennbaren, seitlich relativ scharf begrenzten streifigen Rötungen verschiedener

Stärke bei den pflasterempfindlichen Patienten. In jedem Falle war die positive Reaktion des Testgemisches noch gut von der Umgebungsrötung, die durch das Pflaster hervorgerufen wurde, zu unterscheiden.

b) Ergebnisse mit Tabellen

1. Positive Reaktionen nach einmaliger Exposition bei 100 getesteten Personen

Jede der 30 Mixturen wurde an den 100 genannten Personen getestet, woraus sich eine Einzeltestzahl von 3000 ergab. 121 positive Resultate wurden gefunden. Das entspricht 4,33 % bezogen auf die Gesamtzahl 3000.
Von den 4,33 % positiven Ergebnissen waren:

74,38 % = Reaktionsstufe +
16,52 % = Reaktionsstufe ++
0,82 % = Reaktionsstufe +++
und 8,26 % = nach 48 Stunden erstmalig aufgetretene Rötungen

Nach 48 Stunden ließen sich von den 121 positiven Reaktionen noch

20,66 % als +
7,43 % als ++ und
8,26 % als neuaufgetreten nachweisen.
63,63 % der Effloreszenzen waren nicht mehr sichtbar.

Betrachtete man die Reaktionen der einzelnen Mixturen, so fiel auf, daß die Nummer 9 mit 34,2 % nach 24 Stunden und 18,1 % nach 48 Stunden an der Gesamtsumme der positiven Reaktionen des ersten bzw. zweiten Ablesens beteiligt war.
Mixtur 9:
Positive Reaktionen zur Gesamtzahl der positiven Reaktionen nach 24 Stunden = 38/111 = 34,2 %.
Nach 48 Stunden = 8/44 = 18,18 %.
Ähnlich, wenn auch nicht in diesem auffälligen Resultat, verhalten sich die Mischungen 18 und 24:
Nummer 18 = 14/111 = 12,62 % nach 24 Stunden
10/44 = 22,72 % nach 48 Stunden

Nummer 24 14/111 = 12,62 % nach 24 Stunden
7/44 = 15,9 % nach 48 Stunden

Die Substanzen 9, 18 und 24 vereinigen somit von den positiven Ergebnissen nach 24 Stunden 59,4 % und nach 48 Stunden 56,8 % auf sich. Weiterhin fiel auf, daß Nummer 18 und 24 nach 48 Stunden gehäuft neue Reaktionen

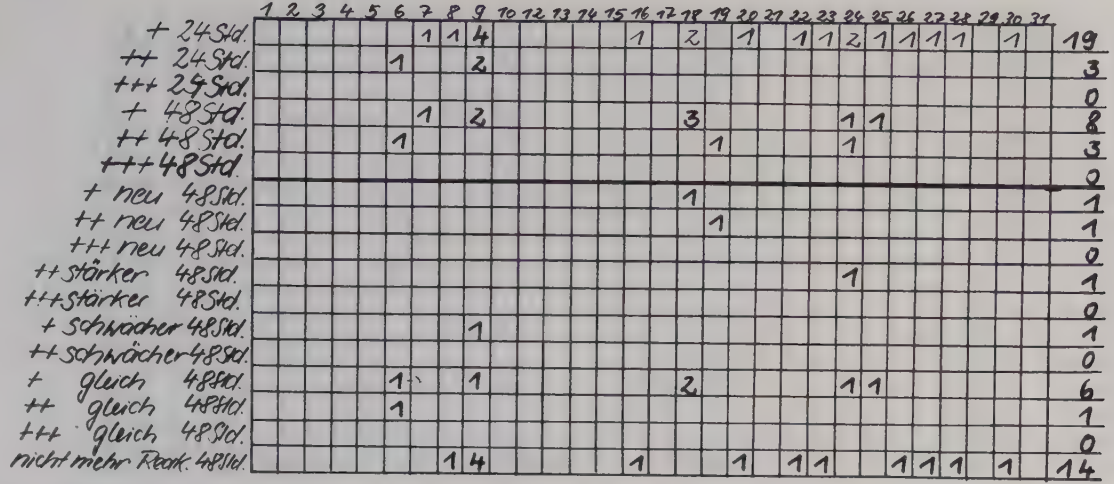
(A 1)

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 100 Testpersonen

Testmischungen

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
+ Reakt. nach 24 Std.		1				2	2	3	33			1	1		2	2	9	1	2		4	1	12	2	3	2	1	3	1	2	90
++ Reakt. nach 24 Std.	2					1	1		5			1					4	1	1				2				1		1		20
+++ Reakt. nach 24 Std.																	1														1
+ Reakt. nach 48 Std.	1	2					2		8		1		2				7	1	1				4	1	1	1		1	1	1	35
++ Reakt. nach 48 Std.						1											3	1	1				3								9
+++ Reakt. nach 48 Std.																															0
+ Reakt. neu nach 48 Std.		2					1		1		1		1				2	1					1		1						10
++ Reakt. neu nach 48 Std.																															0
+++ Reakt. neu nach 48 Std.																															0
+++ Reakt. stärker n. 48 Std.																															0
++ Reakt. stärker n. 48 Std.																	2		1				2								5
++ Reakt. schwächer n. 48 Std.																															0
+ Reakt. schwächer n. 48 Std.	1						1		1								2	1	1				1						1		9
+ Reakt. gleich geblieb. n. 48 Std.							1		6				1				3						2	1		1		1		1	17
++ Reakt. gleich geblieb. n. 48 Std.						1											1						1								3
+++ Reakt. gleich geblieb. n. 48 Std.																															0
nicht mehr sichtbare Reak. n. 48 Std.	1	1				2	1	3	31			2			2	2	6	1	1		4	1	8	1	3	1	2	2	1	1	77

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 14 pflasterempfindlichen Patienten (A2)



(genaue Benennung siehe (A1))

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 39 männl. Testpersonen

(A3)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
+ 24 Std.		1						2	12							1	1	2		1		1		8	2	1	1		2			35
++ 24 Std.	1					1			3				1					2						2						1		11
+++ 24 Std.																																0
+ 48 Std.	1	2							3			1						3						4	1	1				1		17
++ 48 Std.						1																		3								4
+++ 48 Std.																																0
+ neu 48 Std.		2										1										.		1		1						5
++ neu 48 Std.																																0
+++ neu 48 Std.																																0
++ stärker 48 Std.																								2								2
+++ stärker 48 Std.																																0
+ schwächer 48 Std.	1																	1						1						1		4
++ schwächer 48 Std.																																0
+ gleich 48 Std.									3									2						2	1							8
++ gleich 48 Std.						1																		1								2
+++ gleich 48 Std.																																0
nicht mehr 48 Std.		1						2	12				1			1	1	1		1		1		4	1	1	1		2			30

(genaue Benennung siehe A1)

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 61 weiblichen Testpersonen

(A4)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
+ 24 Std.						2	2	1	21			1	1		1	1	7	1	1		3	1	4		2	1	1	1	1	2	55
++ 24 Std.	1						1		2								2	1	1								1					9
+++ 24 Std.																	1															1
+ 48 Std.							2		5				2				4	1	1							1		1		1	1	18
++ 48 Std.																	3	1	1													5
+++ 48 Std.																																0
+ neu 48 Std.									1				1				2															4
++ neu 48 Std.																		1														1
+++ neu 48 Std.																																0
++ stärker 48 Std.																	2		1													3
+++ stärker 48 Std.																																0
+ schwächer 48 Std.							1		1								1	1	1													5
++ schwächer 48 Std.																																0
+ gleich 48 Std.							1		3				1				1									1		1		1	1	9
++ gleich 48 Std.																	1															1
+++ gleich 48 Std.																																0
nicht mehr 48 Std.	1					2	1	1	19			1			1	1	5	1			3	1	4		2		2		1	1	47

(genaue Benennung Siehe A1)

und Reaktionsverstärkungen sowie gleichgebliebene Rötungsgrade erkennen lassen, so daß es nahelag, der toxischen Komponente dieser Mischung - im Gegensatz zur Nummer 9 - eine verlängerte Latenzzeit bis zum Reaktionsmaximum zuzusprechen. Die übrigen Testmischungen zeigten - wie aus Tabelle A 1 ersichtlich - im Einzelfall bis höchstens 3 % positive Ergebnisse. Die Mixturen 3,4,5,10,15,21 waren im Resultat völlig negativ. Eine weitere Auswertung über den Rahmen der in der Tabelle A 1 enthaltenen Werte hinaus wurde bei diesen Riechstoffkompositionen unterlassen.

2. Zahl der positiven Reaktionen bei pflasterempfindlichen Patienten (siehe Tabelle A2)

14 % der Testpersonen wiesen eine deutliche Pflasterreaktion auf. Die Zahl der positiven Ergebnisse belief sich hier auf 5,71 %. Das entsprach einer Zunahme im Vergleich zur Zahl der positiven Ergebnisse bei allen Testpersonen von 1,4 %.

Nach 48 Stunden hatte die Zahl der einfach positiven Resultate um 8,5 % zugenommen auf Kosten einer Verringerung der nicht mehr sichtbaren Rötungen um den gleichen Betrag von 9 % - immer im Vergleich zum Gesamtdurchschnitt der 100 Personen.

Ähnliches war bei der Addition der positiven Resultate der Mixturen 9,18 und 24 zu beobachten. Obwohl im 24-Stundenwert 14 % weniger positive Reaktionen abgelesen wurden, war das 48-Stundenresultat mit 63,6 % 6,8 % höher als im Vergleichsergebnis des geprüften gesamten Personenkreises. Wiederum waren besonders Nummer 18 und 24 beteiligt.

Neben der erhöhten Gesamtzahl der positiven Reaktionen wurde in dieser Gruppe ein verzögerter Eintritt des Wirkungsmaximums registriert. (Erläuterung s. unten).

3. Zahl der positiven Reaktionen bei getrennter Betrachtung der männlichen und weiblichen Versuchspersonen (siehe Tabelle A3 und A4)

Der Kreis der 100 Testpersonen bestand aus 61 Frauen, davon 37,7 % ohne positive Reaktionen und 39 Männern; hier 35,9 % mit nur negativen Ergebnissen.

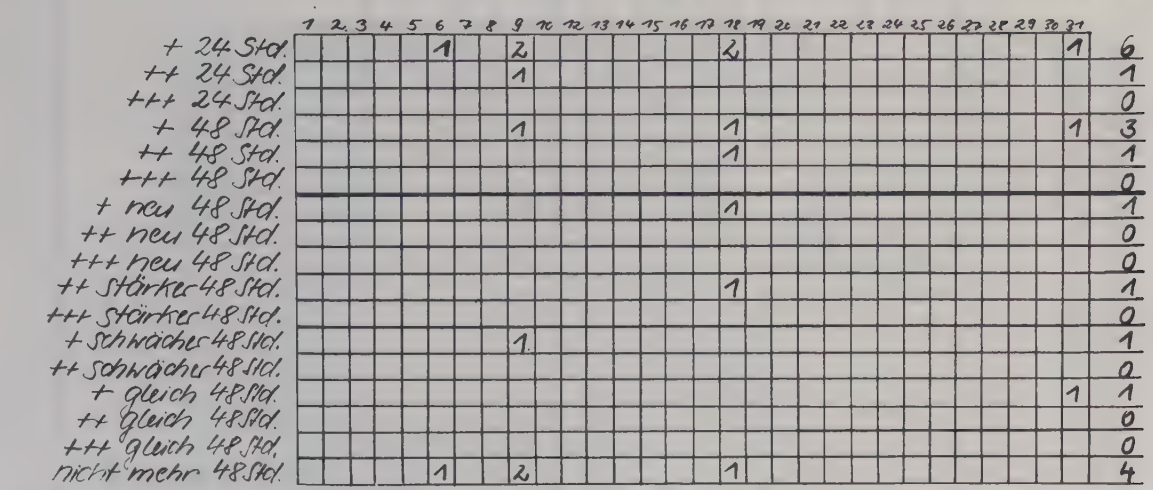
4,35 % positiver Resultate bei den männlichen Personen standen nur 3,82 % bei den weiblichen gegenüber. Bei letzteren wurde der Durchschnittswert von 4,33 % um 0,5 % unterschritten. Die Testmischungen 9,18 und 24 stellten auch hier wieder den Hauptanteil der positiven Reaktionen.

Frauen: 9,18 und 24 = 56,91 % pos. Reaktionen nach 24 Stunden
52,16 % pos. Reaktionen nach 48 Stunden

Männer: 9,18 und 24 = 63,03 % pos. Reaktionen nach 24 Stunden
61,89 % pos. Reaktionen nach 48 Stunden

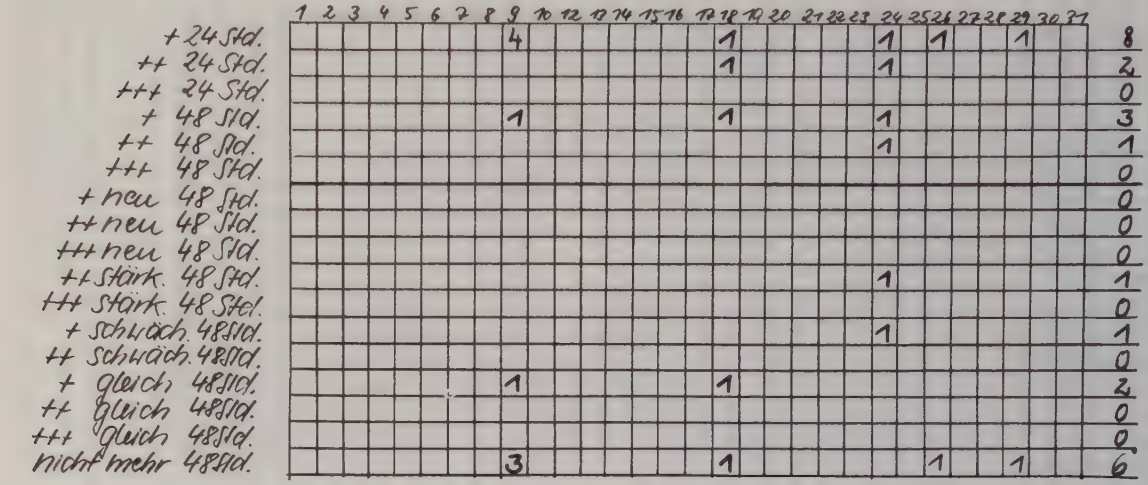
Übersicht über die positiven Reaktionen von 7 Patienten ; ♀ ; Alter: 1–25 Jahre

(A6)



(genaue Benennung siehe A1)

Übersicht über die positiven Reaktionen von 10 Patienten, ♂, Alter: 1–25 Jahre (Ag)



(genaue Benennung siehe A1)

Die Werte liegen bei den weiblichen Personen mit 2,5 % bzw. 4,7 % unter dem Durchschnitt; bei den männlichen Personen mit 3,6 % bzw. 5,1 % über dem Durchschnitt. Besonders die Substanz 24 ist bei den Frauen mit nur 6,1 % nach 24 Stunden und 0 % nach 48 Stunden in der Zahl der positiven Reaktionen beteiligt.

4. Frage nach eventueller Häufung der positiven Reaktionen in den 3 Altersgruppen: 1. 1 - 25 Jahre
   2. 25 - 50 Jahre
   3. über 50 Jahre

a') In der Gruppe bis zu 25 Jahren ließen sich bei den männlichen Personen 1 % weniger, bei den weiblichen Personen dem Durchschnittswert für Frauen entsprechend - 3,8 % positive Resultate feststellen. Die letzte Zahl liegt aber auch unter den 4,33 % positiver Reaktionen für alle 100 Testpersonen. (Tabelle A6 und A9)

weiblich	männlich
3,8 % pos. Resultate bei allen getesteten Frauen	4,35 % pos. Resultate bei allen getesteten männl. Personen
3,8 % pos. Resultate in der 1. Altersgruppe	3,33 % pos. Resultate in der 1. Altersgruppe
4,33 % pos. Resultate bei 100 Testpersonen	

Nach 48 Stunden war im Vergleich zu den unter 3) aufgeführten Durchschnittswerten eine Erhöhung der Zahl der einfach positiven und der doppelt positiven Reaktionen - besonders deutlich bei den weiblichen Personen - mit einer zahlenmäßigen Abnahme der nach 48 Stunden nicht mehr zu beobachtenden Reaktionen eingetreten.

7 weibliche Personen

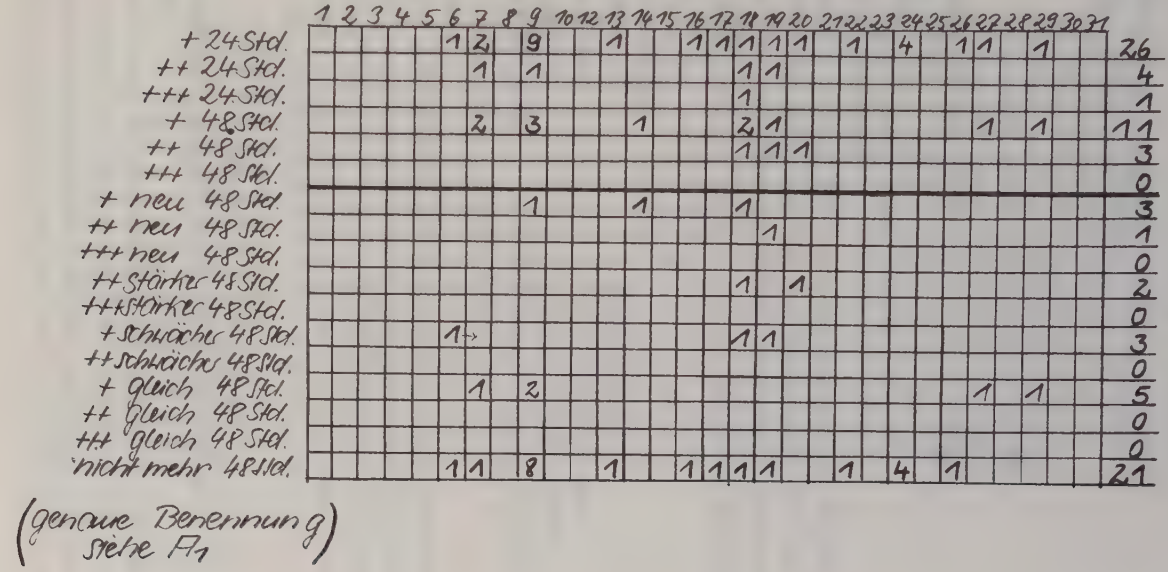
einfach positive Reaktionen nach 48 Std.	= 25 %	(+ 5,0 %)$^{+}$
doppelt " " " " "	= 12,5 %	(+ 6,8 %)$^{+}$
abgeblaßte " " " "	= 50,0 %	(-17,1 %)$^{+}$
neu aufgetretene " " " "	= 12,5 %	(+ 5,4 %)$^{+}$

10 männliche Personen

einfach positive Reaktionen nach 48 Std.	= 30 %	(+ 6,5 %)$^{+}$
doppelt " " " " "	= 10 %	(+ 0,2 %)$^{+}$
abgeblaßte " " " "	= 60 %	(- 1,2 %)$^{+}$

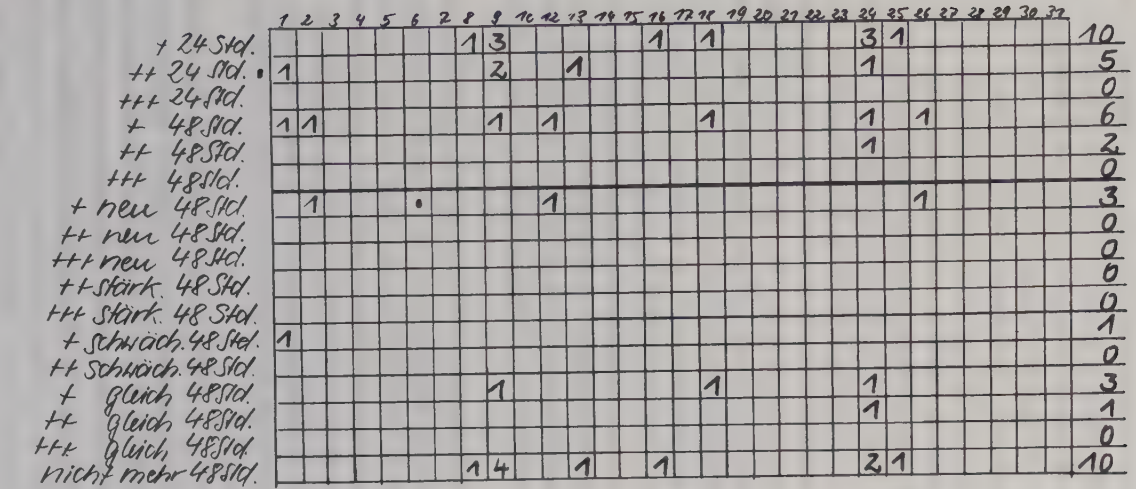
Die mit)$^{+}$ bezeichneten Zahlen sind die Differenzbeträge zu den Durchschnittswerten!

Übersicht über die positiven Reaktionen von 25 Personen; ♀; Alter: 25-50 Jahre (A7)



(genaue Benennung siehe A1)

Übersicht über die positiven Reaktionen von 11 Personen; ♂; Alter: 25–50 Jahre (A 10)



(genaue Benennung siehe A 1)

Die Substanzen 9, 18 und 24 vereinigen wieder die Mehrzahl der positiven Ergebnisse auf sich.

weibliche Personen

"9" = 42,8 % positive Reaktionen nach 24 Stunden
25,0 % positive Reaktionen nach 48 Stunden
"18" = 28,5 % positive Reaktionen nach 24 Stunden
50,0 % positive Reaktionen nach 48 Stunden

männliche Personen

"9" = 40 % positive Reaktionen nach 24 Stunden
25 % positive Reaktionen nach 48 Stunden
"18" = 20 % positive Reaktionen nach 24 Stunden
25 % positive Reaktionen nach 48 Stunden
"24" = 20 % positive Reaktionen nach 24 Stunden
50 % positive Reaktionen nach 48 Stunden

Auch hier fällt wieder die Zunahme der positiven Ergebnisse nach 48 Stunden für "18" bei den Frauen und für "24" bei den Männern auf. Die Mixtur blieb bei dem weiblichen Teil der Testpersonen dieser Gruppe ohne Reaktionen.

b') Altersgruppe zwischen 25 und 50 Jahren: 11 Männer, 25 Frauen (Tabelle A7 und A10)

Hier wurden bei den weiblichen Testpersonen insgesamt 4,6 % positive Resultate gefunden. Das entsprach einer Zunahme im Vergleich zu den 3,82 % positive Reaktionen bei allen weiblichen Personen von 0,8 %. Das Resultat der männlichen Testpersonen dieser Gruppe 5,45 % positive Reaktionen - somit eine Zunahme von 1,1 % gegenüber dem Wert von 4,35 % für alle Männer. -

Während die prozentuale Aufteilung der positiven Reaktionen auf die einzelnen Reaktionsstufen für den weiblichen Personenkreis nur geringe Unterschiede zum Durchschnitt erkennen läßt, beobachtet man bei den männlichen Personen eine Abnahme der einfach positiven Reaktionen um 13 % und eine Zunahme von 6,2 % bzw. 6,8 % der zweifach positiven bzw. nach 48 Stunden neu aufgetretenen Reaktionen. Beim 2. Ablesen fiel dann ebenfalls eine Häufung der zweifach positiven Ergebnisse und der neuen Reaktionen um 3,4 % bzw. 6,8 % auf.

Die Substanzen 9, 18 und 24 ergaben wieder den Hauptanteil der positiven Reaktionen. Bei den Männern lag die Mixtur 18 und bei den Frauen die Mixtur 24 deutlich unter den Durchschnittswerten der positiven Resultate dieser 3 Mixturen. Allerdings war bei 18 und 24 wiederum die Zahl der nach 48 Stunden gebliebenen oder sogar verstärkten Reaktionen größer als bei Nummer 9.

Frauen			Männer		
"9"	=	32,2 % +Reakt.n.24 Std.	"9"	=	33,3 % +Reakt.n.24 Std.
		21,4 % +Reakt.n.48 Std.			12,5 % +Reakt.n.48 Std.
"18"	=	9,7 % +Reakt.n.24 Std.	"18"	=	6,6 % +Reakt.n.24 Std.
		21,4 % +Reakt.n.48 Std.			12,5 % +Reakt.n.48 Std.
"24"	=	12,9 % +Reakt.n.24 Std.	"24"	=	26,6 % +Reakt.n.24 Std.
		0 % n.48 Std.			25,0 % +Reakt.n.48 Std.

c') Gruppe der über 50 Jahre alten Testpersonen: 29 Frauen und 18 Männer (Tabelle A8 und A11)

Ein Abfall der Gesamtzahl der positiven Reaktionen ließ sich im Vergleich zum Durchschnittswert der Geschlechter - bei den weiblichen Personen deutlicher ausgeprägt - feststellen.

3,82 % positive Reaktionen als Durchschnittswert bei den Frauen

3,1 % positive Reaktionen bei Frauen über 50 Jahre.

4,35 % positive Reaktionen als Durchschnittswert bei den Männern

4,26 % positive Reaktionen bei Männern über 50 Jahre.

Bei den weiblichen Testpersonen hatten die positiven Reaktionen nach 24 Stunden um 6,6 % zugenommen, die jedoch rasch abblaßten, so daß nach 48 Stunden 14 % mehr abgeblaßte Reaktionen zu verzeichnen waren.

Nach 24 Stunden 85,1 % positive Reaktionen gegenüber einem Durchschnittswert von 78,6 %. Nach 48 Stunden abgeblaßte Reaktionen von 81,5 % gegenüber einem Durchschnitt von 67,1 %. Weiterhin überwogen auch hier die positiven Reaktionen der Mixturen 9,18 und 24. Die Frauen waren bei der Mischung 9 und 18 und die Männer bei Nummer 24 stärker beteiligt.

Frauen			Männer		
"9"	=	37,0 % +Reakt.n.24 Std.	"9"	=	28,5 % +Reakt.n.24 Std.
		20,0 % +Reakt.n.48 Std.			11,1 % +Reakt.n.48 Std.
"18"	=	18,5 % +Reakt.n.24 Std.	"18"	=	4,8 % +Reakt.n.24 Std.
		40,0 % +Reakt.n.48 Std.			11,1 % +Reakt.n.48 Std.
"24"	=	0 % bei bd. Ablesungen	"24"	=	19,0 % +Reakt.n.24 Std.
					33,3 % +Reakt.n.48 Std.

5. Positive Reaktionen bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen (31 Personen)

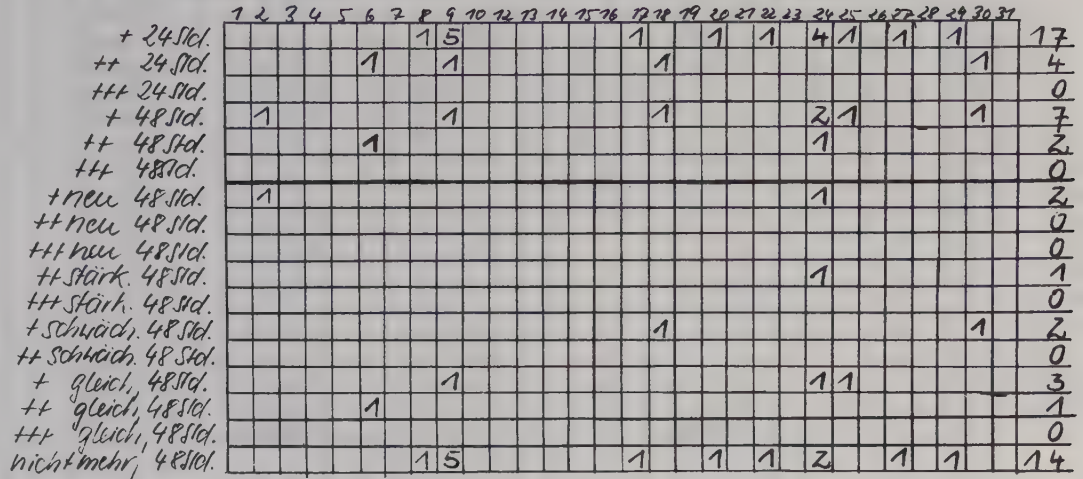
Zu dieser Gruppe zählten 10 Patienten mit akuter Appendicitis, 11 Patienten mit Zustand nach Cholecystektomie wegen Cholecystitis und Cholelithiasis, 3 Patienten mit Pneumonie und Pleuritis, 2 Patienten boten Hautfurunkel und je einmal lautete die Diagnose perforiertes Ulcus ventriculi, Gastritis, infizierte Hämorrhoiden, Polyarthritis rheumatica und Orchitis acuta. - Mit 4,2 % der positiven Reaktionen lag dieser Personenkreis nur wenig unter dem Durchschnittswert für alle getesteten Patienten. Auffallend war die Häufung der positiven Reaktionen bei der ersten Ablesung um 10 % und die

Übersicht über die positiven Reaktionen von 29 Personen, ♀, Alter: über 50 Jahre. (A8)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
+24 Std.								1	10				1				4				2	1			1		1		1	1	23
++24 Std.	1																1		1								1				4
+++24 Std.																															0
+48 Std.									1				1				1		1												4
++48 Std.																	1														1
+++48 Std.																															0
+neu 48 Std.																															0
++neu 48 Std.																															0
+++neu 48 Std.																															0
++stärk. 48 Std.																															0
+++stärk. 48 Std.																															0
+schwäch. 48 Std.																			1												1
++schwäch. 48 Std.																															0
+gleich 48 Std.									1				1				1														3
++gleich 48 Std.																	1														1
+++gleich 48 Std.																															0
nicht mehr 48 Std.	1							1	9								3				2	1			1		2		1	1	22

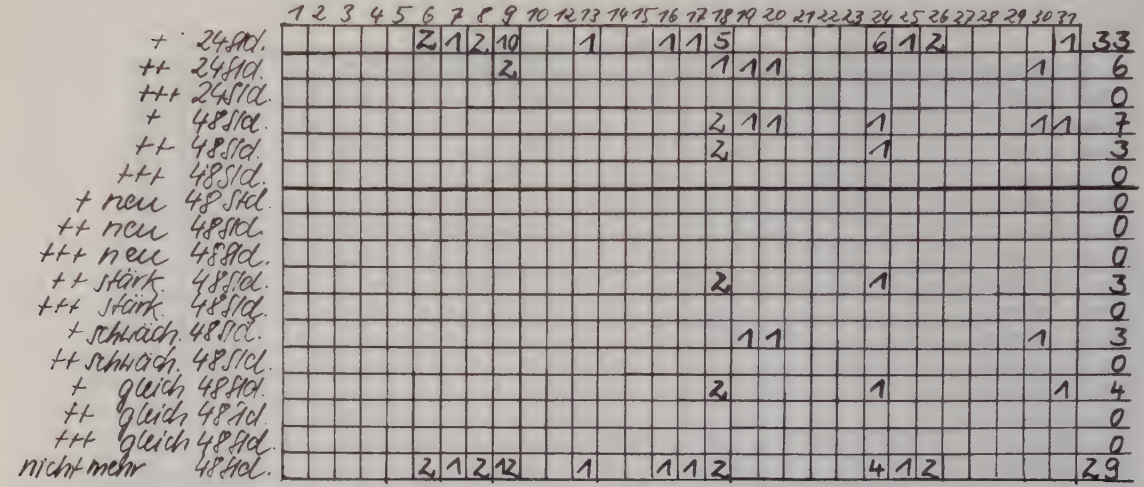
(genaue Benennung siehe A1)

Übersicht über die positiven Reaktionen von 18 Personen; ♂; Alter: über 50 Jahre (A 11)



(genaue Benennung siehe A 7)

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 31 Personen mit entzündl. Erkrankungen (A5)



(genaue Benennung siehe A1)

Zunahme der nach 48 Stunden nicht mehr beobachteten Rötungen um 10,7 % im Vergleich zu den Durchschnittswerten für 100 Personen. Die Mixturen 9,18 und 24 vereinigten wieder den Hauptanteil der positiven Resultate auf sich. (Tabelle A5)

c) Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

1. Von den 30 geprüften Riechstoffkompositionen riefen die Nummern 9,18 und 24 59,4 % der positiven Reaktionen nach 24 Stunden und 56,8 % der positiven Reaktionen nach 48 Stunden hervor, wobei "18" und "24" beim zweiten Ablesen nach 48 Stunden mehr und stärkere Reaktionen zeigten. Offensichtlich war die Latenzzeit bis zum Wirkungsmaximum erst nach 48 Stunden erreicht.
2. Bei den 14 pflasterempfindlichen Personen wurde der Durchschnittswert der positiven Reaktionen um 1,4 % überschritten. Da der erhaltene Wert bei dem relativ kleinen Personenkreis pflasterempfindlicher Patienten statistisch nicht ausreichend gesichert werden kann, müßte eine zahlenmäßig breiter angelegte Untersuchung klären, inwieweit eine Häufung positiver Reaktionen im Sinne einer erhöhten erworbenen Reaktionsbereitschaft des subepidermalen Gefäßapparates bei pflasterempfindlichen Patienten gedeutet werden kann.
3. Betrachtet man die positiven Resultate für die weiblichen und männlichen Testpersonen getrennt, so sind die 61 Frauen mit 0,5 % weniger positiven Reaktionen am Durchschnittswert für 100 Personen beteiligt. Besonders die Substanz 24 zeigt bei den Frauen eine relativ niedere Reaktionsquote.
4. Die meisten positiven Reaktionen werden bei Personen zwischen 25 und 50 Jahren beobachtet. Hier finden die Ergebnisse der Arbeiten von N. Hjörth (3) Bestätigung. Personen der mittleren Altersgruppe reagieren am häufigsten und stärksten. Im mittleren Lebensalter ist die Haut mit vielen kosmetischen Produkten und parfümierten Körperpflegemitteln (z.B. Seifen) bereits wiederholt in Berührung gekommen, und die häufige Applikation kann zu einer mehr oder weniger starken Sensibilisierung der Haut geführt haben.
   Selbst, wenn neue, bislang noch nicht in bereits käuflichen Kosmetika und parfümierten Körperpflegemitteln enthaltene Riechstoffe getestet wurden, so können doch chemische Verwandtschaften mit seit Jahren im Gebrauch befindlichen kosmetischen Artikeln sowie parfümierten Körperpflegemitteln und neuerdings auch parfümierten Gebrauchsgegenständen Reaktionen erklären, die man zum Kreis der gruppenallergisch bedingten Hauterscheinungen rechnet. Das am häufigsten zitierte Beispiel der chemischen Verwandtschaft über NH_2-Gruppen trifft bei den getesteten Mischungen - im Gegensatz zu vielen Haarfarben - kaum zu,

da die hier zu bewertenden Riechstoffe selten NH_2-Gruppen enthalten. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß dem Verfasser die chemische Zusammensetzung der Mixturen nicht bekannt war. Außerdem besteht in der Bundesrepublik Deutschlands auch keine Deklarationspflicht für Riechstoffe.

5. Auf Grund der bereits in der Einleitung genannten Schwierigkeiten ließ sich die empfohlene angelsächsische Methodik der Epikutantestung am Menschen nicht durchführen. Trotzdem zeigt der Vergleich der negativen tierexperimentellen Ergebnisse mit den, vor allem für einige Substanzgemische gehäuft positiven Reaktionen am Menschen, daß das menschliche Hautorgan ein ungleich wertvolleres und empfindlicheres Meßorgan für die Verträglichkeit von Riechstoffen abgibt als die Haut der Tiere. Somit ist vor der Auffassung zu warnen, daß Stoffe, die im Meerschweinchenversuch absolut negativ reagieren, auch am Menschen keine Ergebnisse erbringen. Diese Auffassung ist durch die vorausgehenden Versuche widerlegt. Das Tierexperiment hat nach dem Gesagten die Aufgabe der groben und orientierenden Sichtung der Testgemische mit dem Ziel, toxische und eindeutig sensibilisierend wirkende Substanzen von der Prüfung am Menschen auszuschließen.
Hingegen ist eine vorsichtige Prüfung von Mischungen mit fraglich oder schwach positiven Resultaten im Meerschweinchenversuch am Hautorgan des Menschen - zunächst mit Herabsetzung von Applikationsmenge und Konzentration - zu fordern. Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch gegenteilige Ergebnisse (d.h. schwach positive Reaktionen im Tierexperiment bei negativen Resultaten im Epikutantest am Menschen) erscheinen können.

III. TEST B1 UND B2 (B1 = erste Exposition von 34 aromatischen Mixturen und Einzelkomponenten unbekannter Zusammensetzung und B2 = anschließender Sensibilisierungstest mit denselben Mixturen an 100 Personen)

a) Methodik

Einige Monate später wurden erneut an 100 anderen, ebenfalls vorwiegend hautgesunden Patienten des Hospitals "Zum Heiligen Geist", Horb/Neckar, die in ihren Reaktionen oben beschriebenen aromatisch chemischen Mixturen im Epikutantest geprüft. Mit Ausnahme der Nummer 18 und 24, die nicht mehr zur Anwendung kamen und der Testmischung 9, die in 7 Komponenten (7a bis einschließlich 7g) zerlegt, getestet wurde, wurden keine Veränderungen an den Mixturen vorgenommen. Die durch gehäuft positive Resultate aufgefallene Mixtur 9 erschien jetzt in ihren Komponenten mit den Testnummern:

"9" -- 25 %ige Lösung von Produkt 7a in 96 %igem Alkohol
"11" -- 25 %ige Lösung von Produkt 7b in 96 %igem Alkohol
"18" -- 25 %ige Lösung von Produkt 7c in 96 %igem Alkohol
"24" -- 25 %ige Lösung von Produkt 7d in 96 %igem Alkohol
"32" -- 25 %ige Lösung von Produkt 7e in 96 %igem Alkohol
"33" -- 25 %ige Lösung von Produkt 7f in 96 %igem Alkohol
"34" -- 25 %ige Lösung von Produkt 7g in 96 %igem Alkohol

Somit hatte sich die Gesamtzahl der zu testenden Mixturen oder Substanzen auf 34 erhöht. Da bei 100 Patienten jede Mischung 2 x (im Expositions- und Sensibilisierungstest) zur Anwendung kam, ergab sich die Zahl von 6800 Einzeltests. Die Versuche wurden wie im Test A beschrieben durchgeführt. Lediglich die Menge der jeweils aufgetragenen Substanz erhöhte sich auf 0,04 ml. Die ersten dicht paravertebral aufgeklebten Poroteststreifen - links und rechts je 17 Einzeltests - entfernten wir nach 24 Stunden. Mit der zweiten Ablesung nach 48 Stunden wurden frisch präparierte Streifen ca. 5 cm lateral des Sitzes der ersten Porotestreihen aufgeklebt und ebenfalls 24 Stunden belassen; dann entfernt und nach 48 Stunden auch hier zum zweiten Male abgelesen. -

b) Ergebnisse mit Tabellen

Den Resultaten des Tests B ist folgendes voranzustellen: Vergleiche zwischen dem Test A und dem Expositions- und Sensibilisierungsteil des Tests B sind nur bedingt möglich, da im Versuch B die Substanzen 18 und 24 fehlen und somit eine große Zahl positiver Reaktionen nicht in Erscheinung tritt. Zusätzlich ergibt die Aufschlüsselung der Substanz 9 in 7 Teilkomponenten - für den Fall, daß mehrere Komponenten positive Resultate hervorrufen - eine zusätzliche Veränderung der Zahl der positiven Resultate. -

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 100 Personen. B_1-Expositionstest (B_1)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	
+ Reaktionen nach 24 Std.	1			1	2	1				4					1		1	30	2	2		2	2	4	2		1	1	1			28	2	18	106
++ Reakt. nach 24 Std.	1					1												3										1					23		3	32
+++ Reakt. nach 24 Std.																	1																		1
+ Reakt. nach 48 Std.	1		1			1				2		1	1					6					2	3	1	1			1	1		26	1	6	55
++ Reakt. nach 48 Std.						1							1															1				6			9
+++ Reakt. nach 48 Std.																																			
+ Reakt. neu nach 48 Std.			1									1	1										1	2		1			1	1		2	1	2	14
++ Reakt. neu nach 48 Std.													1																						1
+++ Reakt. neu nach 48 Std.																																			
++ Stärk. Reakt. nach 48 Std.						1																										1			2
+++ Stärk. Reakt. nach 48 Std.																																			
++ Schwächer. Reakt. nach 48 Std.																																			
+ Schwächer. Reakt. nach 48 Std.	1					1												1														13		1	17
+ Reakt. gleich geblieb. n. 48 Std.										2								5					1	1	1							11		3	24
++ Reakt. gleich geblieb. n. 48 Std.																												1				5			6
+++ Reakt. gleich geblieb. n. 48 Std.																																			
nicht mehr sichtbare Reak. n. 48 Std.	1			1	2					2					1	1	1	26	2	2		2	1	3	1		1	1	1			22	2	17	90

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 100 Personen. B_2 = Sensibilisierungstest (B_2)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	
+ 24 Std.		1				1			1	7				1	1	2	1	30		1		4	1	3	1	3		2	1	2		26	1	20	110
++ 24 Std.						1							1					1		1									1			20		5	30
+++ 24 Std.																1		1										1				1			4
+ 48 Std.									1	1						1		5				2			1				2		1	22		5	41
++ 48 Std.													1			1				1								1				6			10
+++ 48 Std.																		2																	2
+ neu 48 Std.									1													2							1		1				5
++ neu 48 Std.																1																			1
+++ neu 48 Std.																		1																	1
++ stärker 48 Std.																		1																	1
+++ stärker 48 Std.																																			0
+ schwächer 48 Std.																		1											1			11		3	16
++ schwächer 48 Std.																												1				1			2
+ gleich 48 Std.										1						1		4							1							10		2	19
++ gleich 48 Std.													1							1												5			7
+++ gleich 48 Std.																																			0
nicht mehr 48 Std.		1				2			1	6				1	1	2	1	26		1		4	1	3	1	2		2	1	2		19	1	20	98

(genaue Benennung siehe B_1)

1. Läßt eine zweite Exposition der zu untersuchenden Mixturen (Sensibilisierungsversuch) eine zahlenmäßig häufigere und verstärkte positive Reaktion erkennen? (Tab. B1 u. B2)

Im Sensibilisierungstest ist die Gesamtzahl der positiven Reaktionen - bis auf eine geringe Differenz - gleich der im vorausgegangenen Teiltest BI.

BI	BII
4,52 % pos. Reakt.	4,44 % pos. Reakt.

Differenz 0,08 %

Somit ist eine Sensibilisierung unter den geschilderten Versuchsbedingungen quantiativ bei Betrachtung der Gesamtzahl der positiven Reaktionen nicht nachweisbar. Jedoch wäre zu begrüßen, wenn die Untersuchungen an einer ähnlich großen Zahl von Testpersonen über einen längeren Zeitraum hinweg durchgeführt werden könnten. Denn erst dann ist die Frage nach einer möglichen Sensibilisierung exakt zu beantworten.

Die positiven Resultate verteilen sich in beiden Teilversuchen wie folgt:

einfach +Reakt.	in BI =	68,8 %	in BII = 72,8 %
++Reakt.	in BI =	20,8 %	in BII = 19,9 %
+++Reakt.	in BI =	0,7 %	in BII = 2,6 %
nach 48 Std. neu aufgetretene Reakt.	in BI =	9,7 %	in BII = 4,6 %

Eine geringe Zunahme der einfach positiven Reaktionen (+4 %) und eine Abnahme der nach 48 Stunden neu aufgetretenen Reaktionen um 5,1 % wurden in BII festgestellt; dürften aber wohl bei den hohen Ausgangswerten bedeutungslos sein.

nach 48 Stunden

einfach positive Reakt.	in BI =	26,6 %	in BII = 23,8 %
doppelt positive Reakt.	in BI =	5,2 %	in BII = 5,9 %
+++ Reakt.	in BI =	0 %	in BII = 0.7 %
neu aufgetretene Reakt.	in BI =	9,7 %	in BII = 4,6 %
abgeblaßte Reakt.	in BI =	58,4 %	in BII = 64,9 %

Nach 48 Stunden klingen die positiven Reaktionen rascher ab, d.h. Zunahme der nicht mehr sichtbaren Rötungen um 6,5 %. Somit ist auch hinsichtlich der Reaktionsstärke bei dieser Versuchsanordnung eine Sensibilisierung nicht sicher nachzuweisen. -

Der Hauptanteil der positiven Reaktionen wird in beiden Teiltesten von den Riechstoffkomponenten der im Test A erwähnten Substanz 9 getragen:

Positive Reaktionen nach 24 Stunden

BI	BII	Differenzbetrag
"18" = 23,7 %	22,2 %	- 1,5 %
"24" = 2,9 %	2,1 %	- 0,8 %
"32" = 36,7 %	32,6 %	- 4,1 %
"34" = 15,1 %	17,4 %	+ 2,3 %
Summe: 78,2 %	74,3 %	Anteil positiver Reaktionen an der Summe der 24-Stundenwerte.

Positive Reaktionen nach 48 Stunden

BI	BII	Differenzbetrag
"18" = 9,4 %	13,2 %	+ 3,8 %
"24" = 4,7 %	------	- 4,7 %
"32" = 50,0 %	52,8 %	+ 2,8 %
"34" = 9,4 %	9,4 %	± 0 %
Summe: 73,5 %	75,4 %	Anteil positiver Reaktionen an der Summe der 48-Stundenwerte.

Aus Vorstehendem ist ersichtlich, daß die Komponente "32" gefolgt von "18" mit ihren positiven Reaktionen weit an der Spitze liegen.
Rasches Abblassen der Hautreaktionen waren für die Komponenten "18" und "34" in beiden Versuchsteilen typisch.
Hingegen vermehrten sich die positiven Reaktionen nach 48 Stunden bei der Komponente "32" im ersten Teilversuch um 13 % und im zweiten um 20 %. -
Betrachtet man die einzelnen Testzubstanzen unter dem Gesichtspunkt der Sensibilisierung, so fällt bei Nummer 18 gegenüber der ersten Exposition eine Zunahme von 3,9 % - bezogen auf die Gesamtsumme - nach 48 Stunden auf. Ähnliches gilt für die Nummer 32 mit 2,8 % im 48-Stundenwert und für 34 mit 2,2 % im 24-Stundenwert. Auch die Mischungen 10, 22 und 26 zeigen im Sensibilisierungsteil eine geringe Vermehrung der positiven Reaktionen. Dem steht aber eine wesentlich größere Anzahl von Ergebnissen bei den einzelnen Mixturen, die gegen eine Sensibilisierung sprechen, gegenüber: Abnahme der positiven Reaktionen bei Nummer 32 um 4 % im Sensibilisierungstest nach 24 Stunden; Abnahme um 4,7 % bei Mixtur 24 nach 48 Stunden. Weitere Beispiele sind aus den Übersichtstabellen BI und BII zu entnehmen. Hieraus wird kein deutlicher Beweis einer Sensibilisierung sichtbar. Zusätzlich erschwerend wirkt der Umstand, daß die Substanzen 18, 32 und 34 an der Gesamtzahl der positiven Reaktionen einen sehr großen Anteil

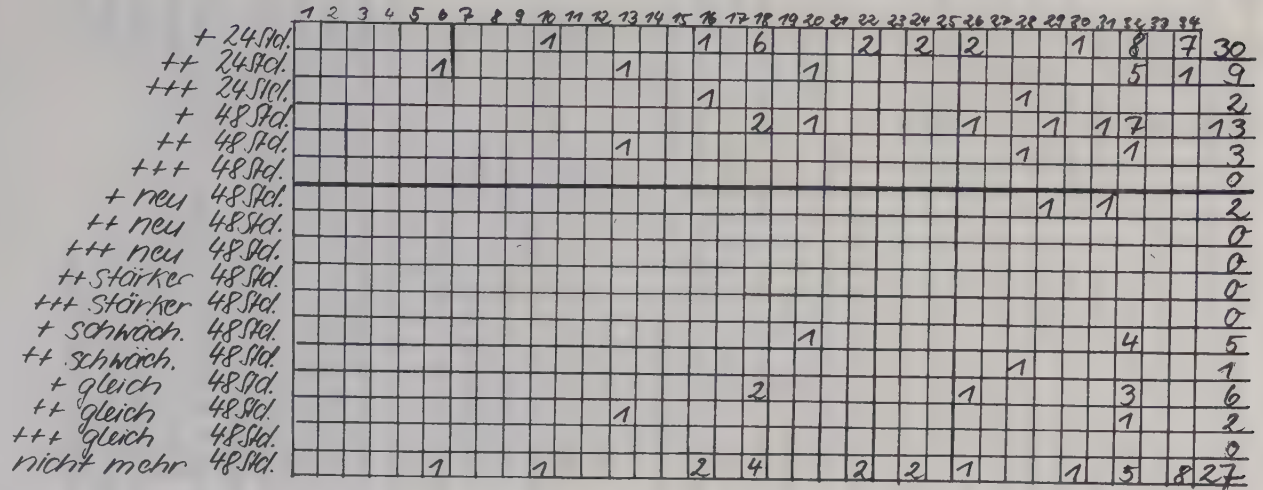
Übersicht über die positiven Reaktionen bei 26 pflasterempfindlichen Personen im Expositionstest – B_1

(B_3)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	
+ 24 Std.					1					1									9	1	1		1	1	1	1			1			7		7	32
++ 24 Std.						1													2									1				6			10
+++ 24 Std.																1																			1
+ 48 Std.			1			1					1	1							2				1	2	1	1			1	1		10	1	2	26
++ 48 Std.													1															1				1			3
+++ 48 Std.																																			
+ neu 48 Std.			1								1	1											1	1		1			1	1		1	1	2	12
++ neu 48 Std.													1																						1
+++ neu 48 Std.																																			
++ stärker 48 Std.																																			
+++ stärker 48 Std.																																			
+ schwächer 48 Std.						1																										5			6
++ schwächer 48 Std.																																			
+ gleich 48 Std.																			2				1	1								4			8
++ gleich 48 Std.																											1					1			2
+++ gleich 48 Std.																																			
nicht mehr 48 Std.					1					1							1		9	1	1		1	1					1			3		7	27

(genaue Benennung siehe B_1)

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 26 pflasterempfindlichen Personen im Sensibilisierungstest (B4)



(genaue Benennung siehe B1)

haben, so daß Schwankungen des beobachteten Ausmaßes hinsichtlich des prozentualen Anteils der positiven Reaktionen zum Teil mit der normalen Streubreite erklärt werden können. Zur Abgabe eines endgültigen Urteils wäre trotzdem eine nochmalige Testung der fraglichen Substanzen wünschenswert.

2. Das Verhalten der positiven Reaktionen bei pflasterempfindlichen Patienten (Tabelle B3 und B4)
Besonders deutlich ist die Zunahme der positiven Reaktionen im ersten Teil. Außerdem treten im zweiten Teil (Sensibilisierungstest) 12 % mehr einfach positive Resultate auf. Nach 48 Stunden hat sich dafür die Zahl der nicht mehr sichtbaren Rötungen um 12 % erhöht. Da die Zahl der nach 48 Stunden neu in Erscheinung getretenen Reaktionen sogar um 18,5 % vermindert ist, läßt sich für BII eine Beschleunigung des Wirkungseintrittes und eine Abkürzung der Wirkungsdauer konstatieren.

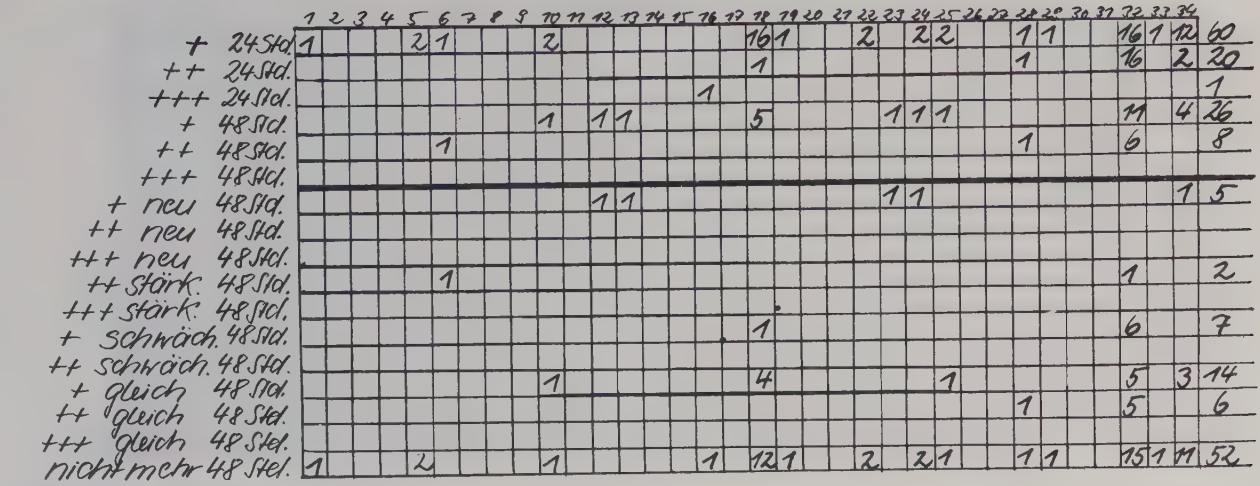
3. Verteilung der positiven Reaktionen:
a') Auf die Gruppen der männlichen und weiblichen Versuchspersonen (Tabellen B5, B6, B7 und B8)
Betrachtet man die 55 männlichen und 45 weiblichen Personen getrennt in ihren Ergebnissen, so läßt sich jeweils nur ein geringer Differenzbetrag zum Durchschnittswert der positiven Reaktionen feststellen. Geschlechtsunterschiede quantitativer Art können somit nicht nachgewiesen werden, (Gegensatz zum Test A).

Männer - pos. Reakt. in BI = 4,59 %
Frauen - pos. Reakt. in BI = 4,44 %
Durchschnittswert für 100 Personen in BI = 4,52 %
Männer - pos. Reakt. in BII = 4,43 %
Frauen - pos. Reakt. in BII = 4,33 %
Durchschnittswert für 100 Personen in BII = 4,44 %

Bei der Betrachtung der Reaktionsstärken zeigen die weiblichen Testpersonen eine Vermehrung der einfach positiven und neu aufgetretenen Reaktionen im zweiten Teil um 8,8 % bzw. 7,3 %. Außerdem blassen die Reaktionen nach 48 Stunden um 11 % rascher ab. Die männlichen Patienten lassen keine auffallenden Unterschiede bezüglich der Reaktionsstärke zwischen Expositions- und Sensibilisierungstest erkennen.
Von den positiven Resultaten waren bei den Frauen nach 24 Std.

in BI	in BII
67,6 % einfach + Reakt.	76,5 %
17,6 % zweifach + Reakt.	16,2 %
14,7 % neue nach 48 Std. + Reakt.	7,4 %

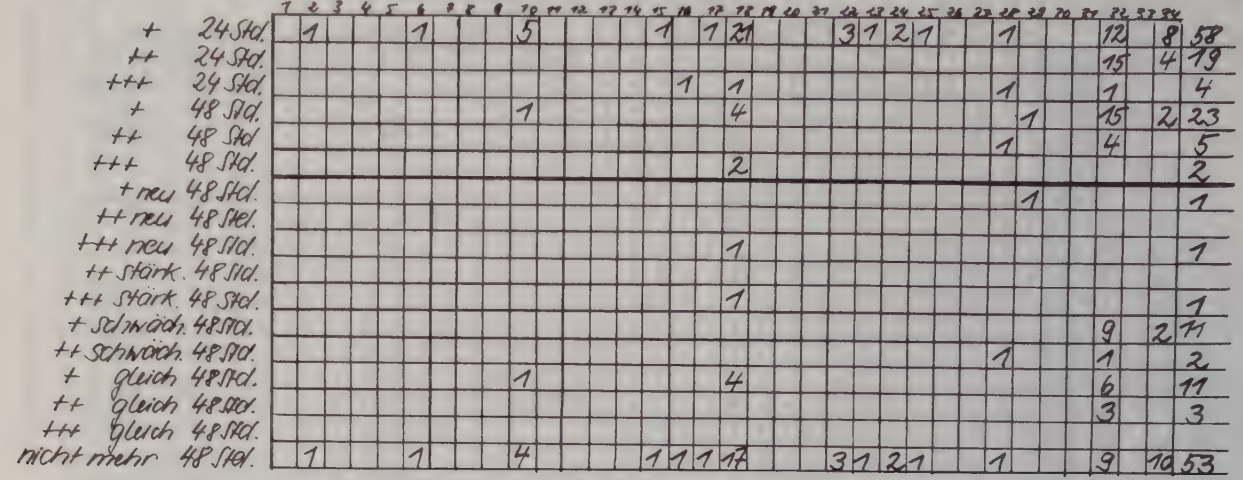
Übersicht über die positiven Reaktionen bei 55 männlichen Testpersonen im Expositionstest (B5)



(genaue Benennung siehe B1)

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 55 männlichen Testpersonen im Sensibilisierungstest

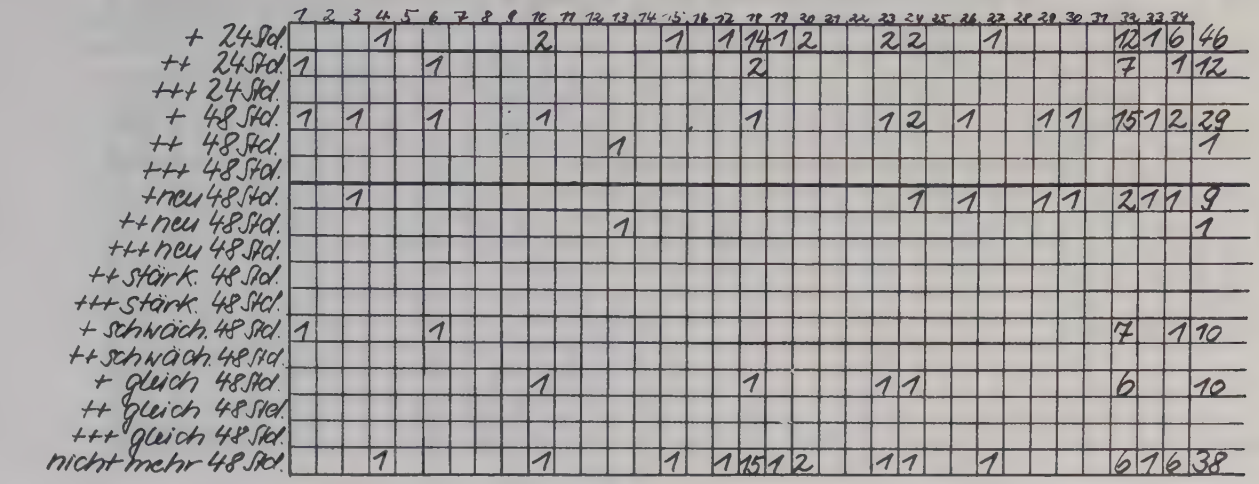
(B6)



(genaue Benennung)
siehe B1

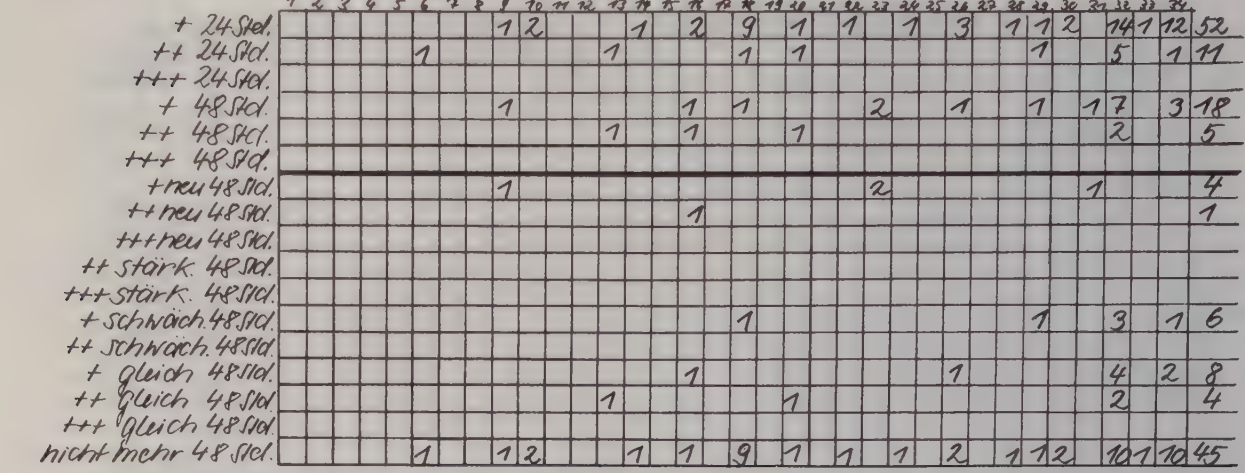
Übersicht über die positiven Reaktionen bei 45 weiblichen Testpersonen im Expositionstest

(B7)



(genaue Benennung siehe B7)

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 45 weiblichen Testpersonen im Sensibilisierungstest (B8)



(genaue Benennung siehe B1)

Von den positiven Resultaten waren bei den Frauen nach 48 Std.

in BI	in BII
29,4 % einfach + Reakt.	20,6 % einfach pos. Reakt.
14,7 % neue pos. Reakt.	5,9 % zweifach pos. Reakt.
	7,9 % neue pos. Reakt.
55,9 % abgeblaßte Reakt.	66,2 % abgeblaßte Reakt.

Von den positiven Resultaten waren bei den Männern nach 24 Std.

in BI	in BII
69,8 % einfach + Reakt.	69,9 %
23,3 % zweifach + Reakt.	22,9 %
1,2 % dreifach + Reckt.	4,8 %
5,8 % neue Reakt. nach 48 Std.	2,4 %

Von den positiven Resultaten waren bei den Männern nach 48 Std.

in BI	in BII
24,4 % einfach + Reakt.	26,5 %
9,3 % zweifach + Reakt.	6,0 %
------	1,7 % dreifach + Reakt.
5,8 % neue Reakt. nach 48 Std.	2,4 %
60,5 % abgeblaßte Reakt.	63,9 %

Der Hauptanteil der positiven Reaktionen wird von den Teststoffen 18, 32 und 34 in beiden Teilversuchen - gleichmäßig auf Frauen und Männer verteilt - gestellt. 18 und 34 klingen nach 48 Stunden rasch ab, wobei die weiblichen Testpersonen besonders deutlich die Verringerung der positiven Resultate beim zweiten Ablesen zeigten. 32 - wie schon beschrieben - ergibt eine Vermehrung der positiven Ergebnisse nach 48 Stunden.

b') Verteilung der positiven Reaktionen auf die 3 Altersgruppen der Testpersonen

BI		BII
+ Reakt. 2,94 %	und	3,26 % bei Frauen bis zu 25 Jahren
+ Reakt. 5,42 %	und	4,52 % bei Frauen von 25-50 Jahren
+ Reakt. 4,47 %	und	4,85 % bei Frauen über 50 Jahre

BI		BII
+ Reakt. 3,7 %	und	4,9 % bei Männern bis zu 25 Jahren
+ Reakt. 3,5 %	und	3,1 % bei Männern von 25-50 Jahre
+ Reakt. 5,8 %	und	4,9 % bei Männern über 50 Jahre

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 40 Patienten mit entzündlichen Erkrankungen im Expositionstest

(Bg)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	
+ 24 Std.				1	1					2					1			1	2	1			1	4	1		1		1			11	1	11	51
++ 24 Std.																		1										1				8		2	18
+++ 24 Std.																1																			1
+ 48 Std.										1								1					1	2								12		3	20
++ 48 Std.																												1				3			4
+++ 48 Std.																																			
+ neu 48 Std.																								1								2			3
++ neu 48 Std.																																			
+++ neu 48 Std.																																			
++ stärker 48 Std.																																1			1
+++ stärker 48 Std.																																			
+ schwäch. 48 Std.																																6		1	7
++ schwäch. 48 Std.																																			
+ gleich 48 Std.										1								1					1	1								4		2	10
++ gleich 48 Std.																												1				2			3
+++ gleich 48 Std.																																			
nicht mehr 48 Std.				1	1					1					1	1		12	2	1				3	1		1		1			6	1	10	43

(genaue Benennung siehe B_7)

Übersicht über die positiven Reaktionen bei 40 Patienten mit entzündlichen Erkrankungen im Sensibilisierungstest (B_{10})

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	
+ 24 Std.		1							1	4				1	1	1	1	1		1		3	1	2	1	1		2	1	1		11	1	7	54
++ 24 Std.																																7		3	10
+++ 24 Std.																1		1										1							3
+ 48 Std.									1									2											1			5		2	11
++ 48 Std.																1												1				3			5
+++ 48 Std.																		1																	1
+ neu 48 Std.									1																				1						2
++ neu 48 Std.																1																			1
+++ neu 48 Std.																		1																	1
++ stärk. 48 Std.																																			
+++ stärk. 48 Std.																																			
+ schwäch. 48 Std.																																1	2	3	
++ schwäch. 48 Std.																								1											1
+ gleich 48 Std.												2																				4			6
++ gleich 48 Std.																																3			3
+++ gleich 48 Std.																																			
nicht mehr 48 Std.		1							1	4				1	1	2	1	1		1		3	1	2	1	1		2	1	1		10	1	8	54

(genaue Benennung siehe B_1)

Das Maximum der positiven Reaktionen - deutlich ausgeprägt im Expositionstest - liegt bei den weiblichen Personen in der mittleren Altersgruppe, bei den Männern hingegen über 50 Jahre.

4. Positive Reaktionen bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen (Tabellen B9 und B10)

Die Gesamtzahl der positiven Resultate liegt bei dieser Gruppe im Expositionstest mit 4,9 % und im Sensibilisierungstest mit 5,2 % im Vergleich zu den Durchschnittswerten von 4,52 % bzw. 4,44 % (100 Testpersonen) wenig über dem Durchschnitt; 13 % weniger einfach positive Resultate werden im Sensibilisierungsteil beobachtet und eine Vermehrung der nach 48 Stunden abgeblaßten Reaktionen um 12 % läßt sich feststellen. Die Diagnosen bei den Patienten mit entzündlichen Erkrankungen lauteten: 9 x Appendicitis acuta, 6 x Lungentuberkulose, 3 x Cystopyelitis, 3 x Cholecystitis mit Cholelithiasis, 3 x mikrobielles Unterschenkelekzem bei Ulcus cruris varicosum, 3 x infizierte Hämorrhoiden, 3 x Gastritis, 2 x Pneumonie, 2 x Polyarthritis rheumatica und je 1 x Meningitis tuberculosa, Peritonealtuberkulose, perforiertes Ulcus ventriculi, Osteomyelitis, Pankreatitis subacuta und Hepatitis epidemica.

c) Schlußfolgerungen

1. Eine Sensibilisierung unter den geschilderten Versuchsanordnungen ist weder quantitativ (keine deutliche Steigerung der positiven Reaktionen nach wiederholter Exposition) noch qualitativ (keine deutliche Vermehrung der mit ++ und +++ bezeichneten Reaktionen) statistisch nachweisbar. Auch die Ergebnisse der einzelnen Mixturen bieten keinen eindeutigen Beweis für eine Sensibilisierung; zumal bei den fraglichen Substanzen (Teilkomponenten der Nummer 9 aus Teil A) schon im Expositionstest die Quote der positiven Reaktionen sehr hoch lag.
2. Von den 34 zu prüfenden Substanzgemischen bzw. Teilkomponenten sind die Bestandteile der im Test A erwähnten Mixtur "9" - hier mit Nummer 18, 24, 32 und 34 bzeichnet - hervorzuheben. Im Expositionsteil waren sie mit 78,3 % und im Sensibilisierungstest mit 74,3 % an der Summe der positiven Resultate beteiligt. Die Nummer 32 erreichte das Maximum ihrer positiven Reaktionen erst nach 48 Stunden, während die anderen vorgenannten Komponenten beim zweiten Ablesen mehr oder weniger rasches Abklingen der Rötungen erkennen ließen.
3. Die positiven Resultate bei den pflasterempfindlichen Patienten wurden lediglich im Expositionstest (mit nur 1,7 %) über dem Durchschnittswert der positiven Reaktionen gefunden.

4. Quantitative Unterschiede lassen sich bei getrennter Betrachtung der positiven Reaktionen der weiblichen und männlichen Testpersonen nicht feststellen. Qualitativ findet sich hingegen im Sensibilisierungstest eine zeitliche Vorverlegung des Maximum an positiven Reaktionen und ein schnelleres Abblassen der Rötungen bei den Frauen.
5. Bei den Patienten mit entzündlichen Erkrankungen sind die positiven Reaktionen wenig vermehrt.
6. Bei der altersmäßigen Aufteilung liegt der Gipfel der positiven Reaktionen bei den Frauen zwischen 3. und 6. Lebensjahrzehnt, bei den Männern über 50 Jahre. Dafür wird die häufige Exposition besonders der weiblichen Haut mit Kosmetika, die unter Umständen chemische Verwandtschaften (Gruppenallergie) zu den Teststoffen unbekannter Zusammensetzung aufweisen, gerade zwischen 20 und 50 Jahren verantwortlich zu machen sein. Außerdem besteht Anlaß zu der Hypothese, daß eine jahrelange Anwendung der in den Kosmetika enthaltenen, bei der Einzelanwendung unterschwelligen Noxe im Verein mit besonderen Milieubedingungen (4) die Sensibilisierung gegen eine Substanz und die chemisch mit ihr verwandten Produkte schafft, so daß der Sensibilisierungsnachweis in einem auf Tage beschränkten Versuchsintervall kaum deutlich gemacht werden kann.
7. Tierexperiment:
   Jede Substanz wurde im Tierversuch an nur 16 Tieren mit im Endergebnis negativen Resultaten getestet. Abgesehen von der Zahl der Testtiere lag bei diesen, im Gegensatz zum Menschen, jeweils die erste Expositions mit der zu prüfenden Mixtur vor. Bei der Annahme einer Sensibilisierungsmöglichkeit über einen längeren Zeitraum dürfte hier eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Resultaten des Tierversuchs und denen der Epikutanteste am Menschen zu suchen sein. Gleichzeitig wäre es von Interesse, weitere Tierexperimente über einen längeren Zeitraum bei größerer Zahl von Einzeltieren durchzuführen. Zusätzlich zu den Ausführungen in der Zusammenfassung des Teils A und zu der im Text geforderten zeitlichen Prolongation des Epikutantestes am Menschen ist besonders auf die individuelle Reaktionsweise der Versuchspersonen hinzuweisen; denn sie sind es letztendlich, die mit klinischen Unverträglichkeitserscheinungen den Arzt aufsuchen, aber selbst bei zahlenmäßig größeren Versuchen im Bereich der mittleren Fehlerbreite liegen. -

D) Zusammenfassung

In der Einleitung wird zunächst der Kosmetikaverbrauch vergangener Jahrhunderte geschildert und die Kritik der damaligen Ärzteschaft an einigen Beispielen dargelegt. Es folgen Definitionen der bisher beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen am menschlichen Hautorgan nach Parfümeinwirkung (toxischer Typ, Kontaktdermatitis und Berlockdermatitis). Im weiteren werden die Begriffe der primären und secundären Allergene, der Gruppensensibilisierung und die Notwendigkeit der Epikutantestung mit der Läppchenprobe bei Unverträglichkeitserscheinungen an der menschlichen Haut erläutert. Anschließend folgen die Vorschriften für die Intracutantestung am männlichen Meerschweinchen und die Technik der Epikutantestung am Menschen. Eine Erläuterung der Gründe der Abweichung von der letzteren Vorschrift schließt sich an. -
Im Hauptteil wird zuerst die Methodik der Testung von 29 Riechstoffmixturen - durchgeführt am RIVG, Utrecht - im Tierexperiment geschildert und in der Ergebnisbesprechung auf Grund der negativen Resultate eine Sensibilisierung der Tiere gegen die Testsubstanzen innerhalb des Prüfzeitraumes verneint.

Diese 29 Mixturen wurden nun an 100 hautgesunden Patienten des Hospitals in Horb am Neckar im Epikutanpflastertest (3000 Einzelprüfungen) untersucht und eine Bewertung der positiven Reaktionen in qualitativer und quantitativer Hinsicht vorgenommen. Nach Erläuterung der Testmethode und des Vorgehens beim Ablesen der positiven Reaktionen folgen die Ergebnisse. Hier sind 4,33 % positive Reaktionen im Endresultat mit einer besonders starken Häufung bei den Substanzen 9, 18 und 24 hervorzuheben. Hinsichtlich der einzelnen Altersgruppen wird eine Kumulation der positiven Ergebnisse zwischen 25 und 50 Jahren festgestellt. Die oft jahrelange Kosmetika-Anwendung und eventuell gruppenallergisch bedingte Reaktionen werden als mögliche Ursache genannt. Die Diskrepanz zum Ergebnis der Tierversuche führt zu der Forderung, die Testung am Meerschweinchen nur zur groben und orientierenden Sichtung der zu prüfenden Gemische anzuwenden, mit dem Ziel, toxisch wirkende Substanzen von der Prüfung am Menschen auszuschließen.
Bei der zweiten Epikutantestreihe an wieder 100 hautgesunden Patienten (6800 Einzeltests) werden die Mischungen 18 und 24 nicht mehr verwendet, dafür Nummer 9 in 7 Einzelkomponenten geprüft. Eine mögliche Sensibilisierung wird durch eine nach 48 Stunden Latenzzeit erfolgte zweite Applikation der Testmischungen untersucht. Die erhaltenen Resultate ergeben keinen Hinweis für eine Sensibilisierung. Dabei ist zu bemerken, daß ein endgültiges Urteil erst nach mindestens 10-maliger Applikation am selben Probanden abgegeben werden kann. Bei dem kurzen stationären Aufenthalt der geprüften Personen und weiteren im Text genannten Schwierigkeiten war diese Versuchsanordnung nicht durchführbar.

E) Literaturverzeichnis

1. G.J. van Esch, A.M. Arnoldussen: Sensitization studies of a number of "aromatic chemical specialities" in guinea-pigs. Rapport Nr. Tox.56/62 aus dem "Rijks Instituut voor de Volksgezondheid" Utrecht

2. A.M. Arnoldussen, J.G. van Esch und H.G. Verschuuren: Sensitization studies of a number of "aromatic chemical specialities" in guinea-pigs (second report)
Rapport Nr. Tox. 114/62 aus dem "Rijks Instituut voor de Volksgezondheid" Utrecht

3. Niels Hjörth: Eczematous Allergy to Balsams. Copenhagen 1961

4. H.C. Friederich, H. Höring und G.W. Korting: Berlockdermatitis - bisheriges Wissen und Problematik
Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen. Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten Band XXVII, Heft 9, 1959.

5. W. Schneider, H. Tronnier und H. Wagner: Reinigung und Pflege der Haut im Beruf, unter besonderer Berücksichtigung der experimentellen Prüfverfahren
Aus Dermatologie und Veneralogie Band I/Teil 2

6. W. Schneider und H. Wagner, Augsburg: Kontaktdermatitis
Aus Dermatologie und Veneralogie Band III/Teil 1

7. H.H. Draize, Ph.D., Chief, Skin Toxicity Branch: "Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics"

8. H.C. Friederich, Tübingen: Über das Schminken im 18. Jahrhundert und die in der Regierungszeit Kaiser Joseph II. ergangenen Schminkverbote
Aus Parfümerie und Kosmetik 42. Jahrgang, Nr. 3/61

Lebenslauf

Am 15. 6. 1936 wurde ich , Horst de Marées, als Sohn des Doktors der Veterinärmedizin Walter de Marées und seiner Ehefrau Anna de Marées in Zwickau/Sachsen geboren.

1954 bestand ich die Reifeprüfung an der Oberschule Glauchau. 1956 - nach abgelegtem Physikum an der Universität Leipzig - wurde ich an der Medizinischen Akademie Dresden immatrikuliert. Mein Staatsexamen bestand ich 1961 an der Med. Fakultät der Universität Tübingen. In den folgenden 2 Jahren arbeitete ich als Medizinalassistent an den Krankenhäusern Horb, Schwenningen und Trossingen. -